



Biotecnia

E-ISSN: 1665-1456

biotecnia@ciencias.uson.mx

Universidad de Sonora

México

Guardiola-Avila, Iliana; Noriega-Orozco, Lorena; Gómez-Gil, Bruno; Acedo-Félix, Evelia

FACTORES DE VIRULENCIA DE *Vibrio mimicus*

Biotecnia, vol. 17, núm. 2, 2015, pp. 38-49

Universidad de Sonora

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=672971116007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



## FACTORES DE VIRULENCIA DE *Vibrio mimicus*

### *Vibrio mimicus* VIRULENCE FACTORS

Iliana Guardiola-Avila<sup>1</sup>, Lorena Noriega-Orozco<sup>2\*</sup>, Bruno Gómez-Gil<sup>3</sup>, Evelia Acedo-Félix<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Carretera a la Victoria Km 0.6, Hermosillo, Sonora, México. C.P. 83304.

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Unidad Guaymas. Carretera al Varadero Nacional Km. 6.6, A.P. 248, Guaymas, Sonora, México. C.P. 84540.

<sup>3</sup> Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Unidad Mazatlán. Avenida Sábalo-Cerritos s/n. Estero del Yugo Mazatlán, Sinaloa, México. C.P. 82000.

### RESUMEN

*Vibrio mimicus* es una bacteria Gram-negativa que ha sido vinculada como agente causal de enfermedades en humanos en diferentes países. Habita naturalmente en ecosistemas marinos y ha sido aislada de diferentes fuentes, como alimentos marinos hasta casos clínicos. Existen varios estudios donde se ha documentado la presencia de varios factores de virulencia en *V. mimicus*, como la producción de enterotoxinas, hemolisinas, presencia de sideróforos y hemagglutininas, entre otros. En esta revisión se describen los factores de virulencia más importantes reportados en *V. mimicus*, los cuales ponen de manifiesto el potencial patógeno que representa dicha bacteria.

**Palabras claves:** *Vibrio mimicus*, factores de virulencia, patogenicidad, virulencia.

### ABSTRACT

*Vibrio mimicus* is a Gram-negative bacterium that has been linked as a causative agent of human diseases in different countries. It is found naturally in marine ecosystems and has been isolated from different sources, from seafood to clinical cases. In several studies the presence of several virulence factors in *V. mimicus* has been documented such as hemolysins, enterotoxins, siderophores, hemagglutinins, among others. This review describes the most important virulence factors reported in *V. mimicus*, which highlight the pathogenic potential that this bacterium represents.

**Keywords:** *Vibrio mimicus*, virulence factors, pathogenicity, virulence.

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, varios brotes de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) han sido asociados con el consumo de alimentos contaminados, tanto en países desarrollados como subdesarrollados (Ramamurthy y Nair, 2007). Las bacterias comúnmente relacionadas a las ETA, son *Salmonella* spp, *Shigella* sp, *Campylobacter* sp, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* O157:H7, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter sakazakii* y varias especies de *Vibrio* (Mead et al., 1999).

La familia *Vibrionaceae* incluye varias especies que han causado infecciones tanto en humanos como animales (Farmer, 2006; Ramamurthy y Nair, 2007). Los principales vectores de transmisión de estos patógenos son el agua potable, el consumo de productos marinos crudos o mal cocinados o la exposición de heridas al agua de mar. Sin embargo, la principal fuente de transmisión de las infecciones por *Vibrio* es a través del consumo de alimentos marinos crudos o mal cocinados (Bej, 2010). Por lo menos, 9 especies han sido reconocidas como causantes de enfermedades en el humano, teniendo: 1. *V. cholerae*; 2. *V. parahaemolyticus*; 3. *V. vulnificus*; 4. *V. mimicus*; 5. *V. alginolyticus*; 6. *V. fluvialis*; 7. *V. furnissii*; 8. *V. metschnikovii*; y 9. *V. cincinnatiensis* (Gómez-Gil et al., 2014). Siendo *V. cholera*, *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus*, las tres especies patógenas principales (Zamudio, 2005; Chitov et al., 2009; Newton et al., 2012; León Robles et al., 2013). *V. mimicus* fue descrito por primera vez por Davis et al. (1981), siendo definido como un bacilo gram-negativo, catalasa y oxidasa positiva, móvil con un flagelo polar, puede crecer en ausencia de NaCl, es negativo para la fermentación de sacarosa y la prueba de Voges-Proskauer, lipasa positiva, y puede producir varios factores de virulencia. Su hábitat natural son los ecosistemas acuáticos, tanto agua marina como de agua dulce (Vieira et al., 2001).

*V. mimicus* ha sido aislado de un gran número de productos marinos como las ostras, camarones, huevos de tortuga, pescado, estanques, ríos, muestras de agua de mar, como en casos de gastroenteritis, otitis y diarreas severas tipo cólera (Campos et al., 1996; González et al., 2005; Tercero, 2008; León Robles et al., 2013; Saad et al., 2013). Los síntomas son diarrea, náuseas, vómito, dolores abdominales, acompañados en ocasiones por fiebre. En general, la dosis infectiva del género *Vibrio* es cerca de 10<sup>6</sup> UFC, sin embargo, la dosis puede ser menor en presencia de antiácidos hasta niveles de hasta 10<sup>2</sup> UFC. En *V. mimicus* se desconoce la dosis específica, pero se cree que es similar a *V. cholerae*, 10<sup>4</sup>–10<sup>9</sup> UFC (González et al., 2005; Ramamurthy y Nair, 2007; Tercero, 2008). En Tailandia, se reportó un brote alimentario causado por *V. mimicus*, donde se encontró que el período de incubación osciló entre 6-36 hr después de la ingesta, aunque en la mayoría de los casos la sintomatología se presentó entre 13-24

hr después de haber consumido el alimento y la duración de la enfermedad varió desde menos de 12 hr a más de 36 hr (Chitov *et al.*, 2009). Aunque las infecciones producidas por *V. mimicus* son generalmente de origen ambiental, todavía no han sido esclarecidos varios aspectos, como la ecología, su distribución estacional y las dificultades relacionadas con el aislamiento y la caracterización de este organismo (Chowdhury *et al.*, 1989). En 2008, *V. mimicus* fue el responsable del 5.3% de las infecciones causadas por *Vibrio* en los Estados Unidos de América (CDC, 2008). En México se desconoce el impacto que tiene esta bacteria en la población, ya que no se encuentra incluida en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (León Robles *et al.*, 2013; SINAVE, 2014).

El género *Vibrio* posee varios factores de virulencia que le confieren las características para infectar al humano (Thompson *et al.*, 2005). Los factores de virulencia son productos bacterianos o componentes estructurales que contribuyen a la virulencia o patogenicidad (Prescott *et al.*, 2002).

Tales factores pueden incluir mecanismos de adhesión, movilidad, secreción de componentes líticos y la habilidad de crecer rápidamente en condiciones con bajos nutrientes (Thompson *et al.*, 2005). La identificación de los factores de virulencia y los genes responsables de los mismos, nos provee claves esenciales para la biología y evolución de un organismo, nos ayuda a comprender como un patógeno sobrevive dentro del huésped y causa daño, además, proporciona información importante para el desarrollo de vacunas, diagnóstico y/o presencia de microorganismos de interés (Valdivia y Falkow, 1998; Field *et al.*, 2004).

Los mecanismos de patogenicidad de *V. mimicus* aún no están del todo claros, sin embargo, se han descrito varios factores de virulencia semejantes a los detectados en otras especies del género *Vibrio*. En la tabla 1 se muestra un resumen de los factores de virulencia detectados en *V. mimicus*, los cuales, se describen a continuación.

Tabla 1. Factores de virulencia detectados en *V. mimicus*.

Table 1. Virulence factors identified in *V. mimicus*.

	Gen/Fago	Función
<b>Supervivencia-Resistencia</b>		
Cápsula	<i>wza, wzb</i>	*
Hemaglutinina manosa sensible (MSHA)	<i>mshA</i>	*
Sideróforos	<i>lucABCD</i>	Quelantes de hierro
Grupo Hemo	<i>mhuA</i>	Fuente alterna de hierro
Isla de patogenicidad (VPI)	VPI $\phi$	Contiene genes de virulencia
<b>Adherencia</b>		
Pili de la toxina corregulada (TCP)	<i>tcp</i>	Adherencia
Pili regulador de quitina (ChiRP)	<i>pilA, pilE</i>	*
Metaloproteasa extracelular (VMP)	<i>vmp</i>	Actividad de hemaglutinación y proteolítica
Lipopolisacaridasa (Vm-LPSHA)		Adherencia y hemaglutinación
Proteasa de la membrana externa (Vm-OMPHA)	<i>omp</i>	Hemaglutinación
Metaloproteasa de <i>V. mimicus</i> (VMC)	<i>vmc</i>	Metaloproteasa
Factor de colonización accesorio (ACF)	<i>acfD</i>	*
Flagelos		Movimiento y colonización
<b>Secreción de componentes líticos</b>		
Toxina tipo cólera (CT)	<i>ctx</i>	Enterotoxina
Toxina de la zónula occludens (Zot)	<i>zot</i>	*
Enterotoxina accesorio del cólera (Ace)	<i>ace</i>	*
Enterotoxina termoestable (Vm-ST)	<i>stn, sto</i>	Enterotoxina
Hemolisina termoestable (Vm-TDH)	<i>tdh</i>	Hemólisis
Hemolisina termolábil (VMH)	<i>vmh</i>	Hemólisis
Alfa-hemolisina (HlyA)	<i>hlyA</i>	*
Fosfolipasa o lecitina de <i>V. mimicus</i> (PHL)	<i>phl</i>	Adherencia y hemólisis
Hemolisina termoestable ( $\delta$ -VPH)		*
Hemolisina HLX	<i>hlx</i>	*
Sistemas de secreción tipo II, III, IV y VI		Secreción de proteínas
<b>Regulación</b>		
Cascada regulatoria (ToxT)	<i>toxT</i>	*
Cascada regulatoria (ToxR)	<i>toxR</i>	*
Cascada regulatoria (ToxS)	<i>toxS</i>	*
Quorum sensing (AI-2, LuxO, LuxR, LuxS, AHL)	<i>luxO, luxR, luxS</i>	*

\*: Factores de Virulencia a los cuales no se ha determinado por completo su mecanismo de patogenicidad en *V. mimicus*, pero poseen homólogos en otras especies de *Vibrio*.

## Supervivencia-Resistencia

Para que una bacteria exprese sus factores de virulencia, es necesario que tenga la habilidad de sobrevivir las condiciones adversas a las que se enfrenta, como es la evasión de las defensas del huésped, la habilidad de adquirir nutrientes del mismo, así como la capacidad de sobrevivir bajo condiciones inhibitorias (Mitchell, 1998).

### 1) Cápsula

Las bacterias que producen infecciones sistémicas extracelulares, usualmente poseen una cápsula polisacárida en su superficie celular, la cual, incrementa su supervivencia al exponer o enmascarar sus estructuras superficiales hidrofóbicas necesarias para la adherencia durante la colonización, o bien, protegen a la bacteria contra las defensas del huésped, como los macrófagos. Las cápsulas son moléculas altamente hidratadas y está compuesta por polisacáridos de alto peso molecular, los cuales se unen a la superficie celular por medio de los fosfolípidos y de las moléculas A-lipídicas. Se ha demostrado que ésta estructura es un factor de virulencia en varias especies bacterianas, como en *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus* y *V. cholerae* (Roberts, 1996; Powell et al., 1997; Wright et al., 1999; Nesper et al., 2002; Whitfield 2006). En *V. vulnificus* la cápsula tiene la capacidad de resistir la acción bactericida del suero humano, lo que representa un paso crítico para evadir las defensas del huésped, así como, inducir shock tóxico al estimular la expresión y secreción de citocinas inflamatorias del huésped (Amaro et al., 1994; Powell et al., 1997; Wright et al., 2001). Recientemente, se ha reportado la presencia de cápsula en *V. mimicus* al amplificar el gen homólogo *wza* de *V. cholerae* y *V. vulnificus*, el cual codifica proteínas de membrana esenciales en el transporte de los polisacáridos que conforman la cápsula. Además, se detectó la presencia de las proteínas necesarias para la biosíntesis de la cápsula polisacárida en el genoma de *V. mimicus* (Wright et al., 2001; Tercero, 2008; Guardiola-Avila et al., 2013). Tercero et al., (2014) identificaron la presencia de cápsula en varias cepas de *V. mimicus*, cuya confirmación se efectuó al amplificar el gen *wzb*, con un 93 % de homología con el gen *wzb* de *V. cholerae*. Así mismo, se insinúa que ésta estructura podría tener funciones para la supervivencia de la especie.

### 2) Hemaglutinina manosa sensible (MSHA)

La hemaglutinina manosa sensible (MSHA) es producida por el biotipo El Tor de *V. cholerae* O1, la cual es un pili del tipo IV y está codificada en el gen *mshA*. MSHA ha sido relacionada en la supervivencia de la bacteria en los ambientes acuáticos, ya que puede adherirse a sustratos nutritivos (como minerales), formar biopelículas en las superficies de plantas, en exoesqueletos de crustáceos y/o zooplancton y está involucrada en la utilización de la quitina. Sin embargo, se ha observado que la expresión continua de MSHA puede causar una disminución drástica en la eficiencia de la colonización al permitir que la bacteria se una a inmunoglobulinas secretoras (Hsiao et al., 2008; Fernández y Alonso, 2009). Anteriormente, se había reportado que *V. mimicus* no ex-

presaba la MSHA (Ramamurthy y Nair, 2007). Sin embargo, se ha encontrado la presencia de este gen de virulencia en el cromosoma I en cepas de *V. mimicus* (Hasan et al., 2010; Guardiola-Avila et al., 2013), aunque se desconoce su mecanismo de patogenicidad.

### 3) Adquisición de hierro

Para que una bacteria patógena genere una infección, ésta debe ser capaz de adquirir hierro del huésped. El hierro es un nutriente indispensable para el crecimiento óptimo y el mantenimiento de las actividades celulares de los microorganismos, pero representa una limitante, ya que generalmente se encuentra en el medio ambiente en su forma insoluble, la cual, no puede ser procesada por los microorganismos. Por lo que, la bacteria necesita una forma de tomar el hierro para su supervivencia, la cual se logra con la presencia de sideróforos o grupos hemo (Litwin y Calderwood, 1993; Okujo y Yamamoto, 1994; Saha et al., 2012).

a) Sideróforos.- Los sideróforos son quelantes de hierro que actúan bajo condiciones limitantes de hierro, son compuestos de bajo peso molecular (400-1000 kDa), y pueden solubilizar hierro a partir de complejos minerales presentes en el ambiente, así como, competir contra los compuestos de unión al hierro del huésped, y así la bacteria obtiene el hierro necesario para su supervivencia. Los sideróforos están relacionados con la virulencia en algunas bacterias patógenas (Litwin y Calderwood, 1993; Okujo y Yamamoto, 1994; Saha et al., 2012). Se ha observado que los sideróforos son exportados de la célula y una vez adquirido el hierro, el complejo nuevamente es internalizado, transportado a través de la membrana interna, y el hierro es liberado del complejo y utilizado en los procesos metabólicos y fisiológicos de la bacteria (Litwin y Calderwood, 1993). Existe una gran variedad de sideróforos producidos y utilizados por las especies de *Vibrio*, los principales tipos de sideróforos son fenolatos e hidroxamatos. *V. mimicus* produce aerobactina, la cual es un sideróforo tipo hidroxamato, cuya función principal es adquirir hierro bajo condiciones de inanición en el intestino del huésped. Así mismo, se identificó una proteína de la membrana externa de 77 kDa, que al parecer es el receptor de la aerobactina férrica (Okujo y Yamamoto, 1994; Alam et al., 1996b). Moon et al., (2004) detectaron el operon *lucABCD* en *V. mimicus*, que codifica para la biosíntesis del sideróforo de aerobactina y el gen *lutA*, el cual codifica el receptor específico en la membrana externa para la unión de hierro-aerobactina. Se ha demostrado que el gen *lutA* de *V. mimicus* tiene un 67% de identidad con el gen homólogo *iutA* de *V. parahaemolyticus*. Los genes necesarios para la producción de aerobactina de *V. vulnificus* tienen un alto grado de homología a los genes *MatCDB* y *lutA* de *V. mimicus*. Sin embargo, hasta el momento, no se han descrito los mecanismos específicos por el cual se lleva a cabo la obtención de hierro por *V. mimicus*.

b) Grupo Hemo.- Varias especies de *Vibrio*, incluyendo *V. cholerae*, *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus* y *V. mimicus*, puede usar al grupo hemo y a la hemoglobina como fuente

alterna de hierro. Existe una gran variedad de receptores para la unión del grupo hemo en las especies de *Vibrio*, así como la manera en que el grupo hemo es liberado en la superficie celular. Se ha sugerido que el grupo hemo puede ser transportado al interior de la célula e incorporado en los citocromos, así como a otras proteínas de unión al grupo hemo (Wyckoof *et al.*, 2007; Tanabe *et al.*, 2010). En *V. mimicus* se identificó el gen *mhuA* que codifica la producción de las proteínas receptoras de unión al grupo hemo/hemoglobina, las cuales tienen homología con otras especies de *Vibrio*, por ejemplo, con el receptor hemo de *V. parahaemolyticus* tiene un 36% de homología, mientras que con la proteína Huta de *V. cholerae* tiene un 34%, y con la proteína HupA de *V. vulnificus* tiene un 33%. Así mismo, se detectó el gen *mhuB*, el cual está involucrado en la activación de la transcripción de *mhuA*, y éste gen exhibe una importante homología con varios genes presentes en otras especies de *Vibrio*, por ejemplo, con el regulador transcripcional LysR de *V. cholerae* y *V. parahaemolyticus* tiene un 95% y 75% de homología, respectivamente, mientras que con la proteína HupR de *V. vulnificus* muestra un 76%. Así mismo, se ha propuesto que *V. mimicus* posee un receptor adicional, el cual solo reconoce al grupo hemo, pero es menos eficaz en la utilización del grupo hemo que MhuA. Sin embargo, la forma en que el grupo hemo es liberado de la hemoglobina hacia el receptor de la superficie en *V. mimicus* aún no está descrito (Wyckoof *et al.*, 2007; Tanabe *et al.*, 2010).

#### 4) Isla de patogenicidad (VPI)

Las islas de patogenicidad (VPI) son regiones de ADN del genoma bacteriano, generalmente son de 10 a 200 kb de tamaño, y contienen los genes responsables de la virulencia. Por lo que, generalmente no se encuentran presentes en cepas no patógenas de una especie (Prescott *et al.*, 2002, Thompson *et al.*, 2004). Se ha reportado que *V. mimicus* posee una VPI-1, en la cual, se ha detectado que contiene los genes responsables del pili de la toxina corregulada (TCP). Sin embargo, ahora se ha propuesto que el TCP es codificado por un fago filamentoso llamado VPI $\phi$ . En *V. mimicus* se ha detectado la presencia de VPI $\phi$ , así como del fago CTX $\phi$ , demostrando que *V. mimicus* es un importante reservorio de ambos bacteriófagos (Boyd *et al.*, 2000). En *V. cholerae* la VPI-2 es una región cromosomal de 57.3kb que codifica varios genes, como un sistema de modificación/restricción tipo I, el cual puede proteger a la bacteria de infecciones virales; un agregado de genes *nag*, que es homólogo a los genes involucrados en el metabolismo del ácido siálico (fuente de carbón y nitrógeno); una neuramidasa, la cual actúa sobre los gangliósidos en el intestino, con la subsecuente liberación del ácido siálico; y una región homóloga al fago Mu, el cual puede inducir re-arreglos cromosomales como eventos de inserción o eliminación. En *V. mimicus* se detectó la presencia de una región de 14.1 kb de VPI-2 con genes homólogos que codifican para la producción de una neuramidasa y los genes involucrados en el metabolismo del ácido siálico (Jermyn y Boyd, 2005). Hasan *et al.* (2010), detectaron una porción de

12.8 kb de VPI-2 localizada en el cromosoma II de *V. mimicus*, que contenía los genes responsables del metabolismo del ácido siálico.

#### Adherencia

La adherencia bacteriana a la superficie de la mucosa intestinal del huésped es un paso crítico en la patogénesis de las infecciones bacterianas. Esta adherencia probablemente involucra interacciones específicas entre las estructuras de la superficie bacteriana y los receptores que se encuentran en la mucosa del huésped (Alam *et al.*, 1996a; Jackson *et al.*, 1998). Se han detectado varias estructuras superficiales que le confieren esta habilidad a la bacteria, entre las cuales se tienen:

##### 1) Pili o fimbriae

La colonización en la superficie de la mucosa generalmente depende de la producción de apéndices filamentosos en la superficie de las bacterias patógenas, éstas estructuras son llamados pili o fimbriae, los cuales regularán la adherencia de la bacteria a los receptores específicos del huésped (Taylor *et al.*, 1987).

a) Pili de la toxina corregulada (TCP).- Varios pilis han sido identificados en las especies de *Vibrio*, por ejemplo en *V. cholerae* se encontró que los pilis están involucrados en su proceso de adherencia celular, siendo el más caracterizado el pili de la toxina corregulada (TCP). El TCP es un pili de 20.5 kDa de la familia tipo IV, codificado por los genes *tcp* (siendo *tcpA* la subunidad principal), y la secuencia del N-terminal es altamente homóloga a la N-terminal de otras subunidades de pili de una gran variedad de organismos patógenos. Los genes *tcpA* y *tcpP* han sido detectados en *V. mimicus*. El TCP en *V. cholerae* es esencial para la colonización intestinal, probablemente regula la adherencia al contener adhesinas bacterianas, las cuales se unen a los receptores de la superficie de las células epiteliales intestinales. Además, contribuye al proceso de colonización al incrementar las interacciones célula-célula en la superficie de la mucosa. Sin embargo, en *V. mimicus* aún no se ha investigado que función desempeña el TCP en la adherencia de la bacteria (Taylor *et al.*, 1987; Sengupta *et al.*, 1998; Faruque *et al.*, 1999; Bi *et al.*, 2001; Singh *et al.*, 2002). Uchimura y Yamamoto (1992), no encontraron una correlación entre la producción de pili con la adherencia a la mucosa en cepas *V. mimicus* como con *V. cholerae*. Por lo que, el mecanismo por el cual, *V. mimicus* se adhiere a la mucosa de las células epiteliales por medio de los pili, aún no está del todo claro.

b) Pili regulador de quitina (ChiRP).- Se ha reportado la presencia de un pili de la familia tipo IV, pili regulador de quitina (ChiRP), el cual es codificado por el gen *pilA*, en *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus*. ChiRP favorece las interacciones entre bacteria-bacteria para la formación de biopelículas y la formación de agregados entre ellas mismas (Shime-Hattori *et al.*, 2005). La presencia de este gen *pilA* ha sido encontrado en el genoma de *V. mimicus*, así como un homólogo de la proteína de la biogénesis *pilE*, el cual, es

asociado con su virulencia y podría ser utilizado como un marcador en *V. cholerae* (Hasan et al., 2010). Sin embargo, se desconoce que función desempeña ChiRP en *V. mimicus*.

## 2) Hemagglutininas

Las hemagglutininas (HAS), tienen la habilidad de aglutinar eritrocitos, lo cual se conoce como hemagglutinación y ésta característica está correlacionada con la capacidad de adherencia en *V. cholerae* y *V. parahaemolyticus*. Las HAS pueden reconocer receptores específicos de unión en los eritrocitos de diferentes huéspedes (Alam et al., 1996a; Alam et al., 2006). Alam et al., (1996b) encontraron que el 96% de las cepas ambientales de *V. mimicus* mostraban una adherencia significativa, las cuales fueron positivas a la hemagglutinación, concluyendo que existe una correlación significativa entre la hemagglutinación celular mediada por *V. mimicus* y la adhesión intestinal. Sin embargo, el principio de inducción de la adherencia intestinal y la hemagglutinación celular mediada por *V. mimicus*, aún se desconoce (Alam et al., 1997a). En *V. mimicus* se han detectado cuatro tipos de hemagglutininas (HAS): a) Metaloproteasa extracelular (VMP); b) Lipopolisacáridasa (Vm-LPSHA) y c) Proteasa de la membrana externa (Vm-OMPFA); d) Metaloproteasa de *V. mimicus* (VMC) (Alam et al., 1996a; Alam et al., 1997a; Lee et al., 2003).

a) Metaloproteasa extracelular (VMP).- La metaloproteasa extracelular (VMP) está codificada en el gen *vmp*, tiene una masa molecular de 31 kDa y su composición es similar a la proteasa de *V. cholerae* (Hap/VCP). VMP es una proteasa termolábil bifuncional, tiene actividad de hemagglutinación y proteólisis, observando que solo aglutina eritrocitos de pollo y es inactivada con agentes quelantes y iones de metal (Chowdhury et al., 1990; Alam et al., 1996a; Lee et al., 2003). Alam et al. (1997b) estudiaron la VMP, encontrando que sí contribuye con la patogenicidad de *V. mimicus* por su acción proteolítica en la mucosa intestinal del huésped, facilitando así la adherencia y colonización de la bacteria. Además, observaron que la VMP también está involucrada en el desprendimiento de *V. mimicus* de la mucosa intestinal. Por lo que aún es necesario clarificar el mecanismo de acción de esta proteasa durante la infección de *V. mimicus*. Por otra parte, se detectó que la VMP puede convertir la forma precursora de la hemolisina de *V. mimicus* (VMH) de 80 kDa a la forma activa de 66 kDa in vitro, al eliminar una porción del propéptido del N-terminal. Sin embargo, cepas con VMP-negativo, también tienen la habilidad de madurar la VMH, lo que indica que la maduración de la VMH es independiente de la acción de VMP. Así mismo, se observó que la VMP puede eliminar el polipéptido del C-terminal de 15 kDa de la forma activa de la VMH, obteniendo un producto final de 51 kDa, el cual es inactivo (Mizuno et al., 2009).

b) Lipopolisacáridasa (Vm-LPSHA).- La lipopolisacáridasa (Vm-LPSHA) es una hemagglutinina de la membrana externa no fimbrial, la cual es esencial para mediar la hemagglutinación y está involucrada en la adherencia a la mucosa intestinal. Vm-LPSHA solo aglutina eritrocitos de conejo, y su actividad no se ve afectada por temperaturas altas (100°C),

valores diferentes de pH, ni con agentes quelantes o iones metálicos. Es inactivada por glicoproteínas como mucinas, fetuinas y asialofetuinas, pero no por monosacáridos, disacáridos y N-acetil sacáridos. No se ha establecido si HA es homóloga a la lipopolisacárida (LPS) de *V. cholerae* (Alam et al., 1996a; Alam et al., 1997a). La LPS de bacterias gram-negativas tiene la función de actuar como una barrera que protege del estrés externo (Prouty y Klose, 2006).

c) Proteasa de la membrana externa (Vm-OMPFA).- La proteasa de la membrana externa (Vm-OMPFA) es una hemagglutinina de la membrana externa no fimbrial, la cual consiste en una cadena simple de polipéptidos de 39 kDa. Tiene la habilidad de aglutinar eritrocitos de conejo, pollo y cerdos de guinea. Se ha observado que su activación se debe a un proceso limitado de proteólisis por diferentes enzimas proteolíticas, la cual aumenta la actividad de hemagglutinación al exponer más dominios funcionales. Así mismo, se inactiva a temperaturas mayores (75°C) y por encima de valores de pH > 6-8, pero no es afectada por agentes quelantes o iones metálicos. Además, es inactivada por glicoproteínas como mucinas, fetuinas y asialofetuinas, pero no por monosacáridos, disacáridos y N-acetyl sacáridos. Cuando es inhibida, se reprime la hemagglutinación y la adherencia a la mucosa intestinal. No se ha establecido si Vm-OMPFA es homóloga a la OmpU de *V. cholerae* (Alam et al., 1996a; Alam et al., 1997a; Alam et al., 2006). En *V. cholerae* se han detectado tres proteínas de membrana, OmpS, OmpU y OmpT, donde OmpU muestra propiedades adhesivas y de resistencia a bilis, demostrando su importancia en la colonización de *V. cholerae* a células epiteliales. Se cree que la resistencia a la bilis se deba a las propiedades de permeabilidad de OmpU, debido a que produce poros de tamaño pequeño y pueden excluir selectivamente a los aniones tóxicos de la bilis de la célula, permitiendo así a la bacteria sobrevivir en el intestino (Sperandio et al., 1995; Provenzano et al., 2000; Reidl y Klose, 2002; Wibbenmeyer et al., 2002; Karunasagar et al., 2003; Prouty y Klose, 2006). Actualmente, se ha identificado el gen *OmpU* en cepas de *V. mimicus* (Singh et al., 2002; Guardiola-Avila et al., 2013). Sin embargo, aún falta por investigar su rol durante la colonización y resistencia a bilis como en *V. cholerae*.

d) Metaloproteasa de *V. mimicus* (VMC).- La metaloproteasa de *V. mimicus* (VMC) consiste en una proteína de 628 aminoácidos, la cual es codificada por el gen *vmc*. La forma madura de VMC es de 61 kDa y tiene un alto valor de similitud con la metaloproteasa de *V. cholerae* (VCC), *V. parahaemolyticus* (PrTV), y *V. alginolyticus* (VAC). Se encontró que VMC es específica para colágeno y no degrada otras proteínas fisiológicas del huésped, como la lisozima y lactoferrina. Al eliminar 100 aminoácidos de la región del C-terminal, se observó una reducción significativa en la actividad de la proteasa (Lee et al., 2003). No obstante, se desconoce el mecanismo de patogenicidad.

## 3) Factor de colonización accesorio (ACF)

En cepas de *V. mimicus* se ha detectado la presencia del gen *acfD*, el cual, forma parte del clúster de los genes *acf*

(*acfA*, B, C y D) de *V. cholerae* que codifican para el factor de colonización accesorio (ACF) (Faruque *et al.*, 2003; Guardiola-Avila *et al.*, 2013). En *V. cholerae* se ha observado que la eliminación de cualquiera de estos cuatro genes reduce la habilidad de *V. cholerae* para colonizar el intestino y que están regulados por la cascada regulatoria de ToxR/ToxT. Se ha detectado que el gen *acfB* es necesario para la colonización de *V. cholerae*, el cual codifica una proteína de 69 kDa con propiedades típicas de proteínas transmembranales y es similar a las MCPs (methyl-accepting chemotaxis proteins). Éstas son proteínas integrales de la membrana interna y en procariotas monitorean las concentraciones de atrayentes y repelentes en el periplasma, mostrando cambios en el rotor flagelar. Sin embargo, aún falta por esclarecer el mecanismo de acción así como la función de los otros genes *acf* (Everiss *et al.*, 1994; Chaparro *et al.*, 2010). En *V. mimicus* se desconoce su participación durante la colonización de dicha bacteria.

#### 4) Flagelos

Los flagelos son estructuras helicoides semi-rígidas que actúan como un medio de locomoción para muchas bacterias. Estos filamentos se desarrollan a lo largo de la bacteria y son impulsados/rotados por motores localizados en la región proximal a la estructura del flagelo, los cuales, están incrustados en la membrana celular. Se ha observado que además de mover a las bacterias en un medio líquido, también están involucradas en el movimiento y colonización de superficies, proceso llamado swarming. Por lo que, se ha sugerido que los flagelos tienen un papel importante en los primeros pasos de la adherencia a la superficie, formación de biopelículas e invasión al huésped, ya que ayudan a combatir las interacciones electrostáticas negativas (Atsumi *et al.*, 1996; McCarter, 1999; McCarter, 2001). Así mismo, la habilidad de movimiento de las bacterias, le pueden conferir otras ventajas, como el incremento de la eficiencia en la absorción de nutrientes, la evasión de sustancias tóxicas, la habilidad para translocar a huéspedes preferidos, llegar a sitios óptimos para su colonización y diseminarse al ambiente durante el curso de la transmisión (Otteman y Miller, 1997).

En la mayoría de las especies de *Vibrio* (ej. *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. harveyi*, *V. vulnificus*, *V. alginolyticus*, *V. anguillarum* y *V. mimicus*) se ha detectado la presencia de un solo flagelo polar, el cual tiene 24-30 nm de diámetro (Davis *et al.*, 1981; Lee *et al.*, 2004; McCarter, 2001; Tercero, 2008). Tercero-Albuero *et al.*, (2014) detectaron la presencia de múltiples flagelos en cepas de *V. mimicus*, las cuales, mostraron un crecimiento tipo swarming. Así mismo, sugieren que *V. mimicus* podría poseer un segundo set de genes responsables de la producción de flagelos laterales, independiente a los genes que codifican al flagelo polar. La presencia de éste segundo set de genes es reconocida en *V. parahaemolyticus* y *V. alginolyticus* como parte de su patogenicidad, sin embargo, aún se desconoce que función desempeña en la patogenicidad de *V. mimicus*. Por lo que, más estudios son necesarios para descifrar los mecanismos de acción de los flagelos en la virulencia de *V. mimicus*.

#### Secreción de componentes líticos

##### Toxina tipo cólera (CT)

La toxina tipo cólera (CT) es una enterotoxina formada por una subunidad A y 5 subunidades B idénticas. Las subunidades B se unen a receptores específicos, el gangliósido G1, en las células epiteliales de la mucosa intestinal. Después de la unión, la subunidad A es trasladada al citosol de la célula huésped, activando la enzima adenilciclase, la cual incrementa los niveles del monofostato cíclico de adenosina (AMP cíclico), originando una alteración en el transporte activo de los electrolitos, causando la secreción de iones cloro de las células intestinales y disminuyendo la absorción del complejo Na-Cl, dando por resultado un flujo de agua en el intestino y diarrea (Prescott *et al.*, 2002; Farmer y Hickman, 2006; Riemann y Cliver, 2006; Fernández y Alonso, 2009). En un estudio con pacientes de Bangladesh, se encontró que *V. mimicus* produce una toxina en presencia de lincomicina que es biológica, inmunológica y fisicoquímicamente idéntica a la CT de *V. cholerae*, pero con una modificación en la estructura terciaria de la subunidad A. Detectándose así otra especie de *Vibrio* diferente a *V. cholerae*, capaz de producir una enterotoxina virtualmente idéntica a la CT (Spira y Fedorka, 1984). La CT está codificada en el operón *ctxAB*, el cual se encuentra en el genoma del bacteriófago filamentoso CTXφ, el cual tiene un genoma de 6.9 kb y el gen *ctx* está localizado en el segmento 4.5 kb. Se ha detectado la presencia de CTXφ en cepas de *V. mimicus* provenientes de muestras clínicas (Trucksis *et al.*, 1993; Boyd *et al.*, 2000; Fernández y Alonso, 2009; Hasan *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2011).

##### Toxina de la zónula occludens (Zot)

Se ha observado que la toxina de la zónula occludens (Zot), aumenta la permeabilidad de la mucosa al afectar la estructura intracelular estrecha de las uniones celulares (Trucksis *et al.*, 1993; Fernández y Alonso, 2009). El gen que codifica a Zot, está localizado inmediatamente después de *ctx* en la región de 4.5 kb llamada región básica (Trucksis *et al.*, 1993). En *V. mimicus* se ha detectado la presencia del gen *zot*, tanto en muestras clínicas como ambientales, sin embargo, no se ha confirmado si presenta un mecanismo de patogenicidad similar al de *V. cholerae* (Shi *et al.*, 1998; Singh *et al.*, 2002). En *V. cholerae* se ha hipotetizado que Zot se encuentra localizada en la membrana externa, la cual tiene una estructura modular, donde la región N-terminal (33 kDa) permanece asociada a la membrana bacteriana y el fragmento con la C-terminal (12 kDa) es secretado extracelularmente, causando la separación en las uniones estrechas del epitelio (Uzzau y Fasano, 2000).

##### Enterotoxina accesorio del cólera (Ace)

La enterotoxina accesorio del cólera (Ace) es una proteína de 96 residuos peptídicos la cual es predominantemente hidrofóbica, siendo codificada por el gen *ace*. Este gen ha sido detectado en cepas de *V. mimicus* y *V. cholerae* (Trucksis *et al.*, 1993; Trucksis *et al.*, 1997; Shi *et al.*, 1998). En *V. cholerae* su mecanismo de acción fue descrito

al usar cámaras para medir el transporte de iones, donde se observó que la enterotoxina puede formar multímeros, los cuales, al estar ensamblados forman un poro que se inserta en la membrana de células eucarióticas, causando el movimiento de electrolitos e incrementando el diferencial del potencial (PD) y la corriente de corto-circuito, que se observa al usar las cámaras, lo que da origen a la diarrea. Así mismo, se ha sugerido que existe similitud entre Ace y la familia de transporte de iones ATPasas. El gen *ace* está localizado enseguida del gen *zot* (Trucksis et al., 1993; Trucksis et al., 1997). Sin embargo, en *V. mimicus* aún no se determina si su mecanismo de patogenicidad es parecido al de *V. cholerae*.

#### 4) Enterotoxinas

Se ha detectado que *V. mimicus* puede producir una enterotoxina termoestable (Vm-ST) similar a la enterotoxina NAG-ST de *V. cholerae* codificada por el gen *stn*. Así mismo, algunas cepas de *V. cholerae* producen otra toxina termoestable muy similar (O1-ST) codificada por el gen *sto* (Ramamurthy et al., 1994; Yuan et al., 1994; Vicente et al., 1997; Shi et al., 1998; Shinoda et al., 2004). La NAG-ST de *V. cholerae* no-O1 consiste en 17 aminoácidos cuya estructura es similar a la enterotoxina termoestable de *Escherichia coli*, la cual al unirse a su receptor en la células de la superficie del intestino, de la familia de los guanilato ciclasa unidos a la membrana, incrementa los niveles intracelulares de GMP cíclico, los cuales activan dos proteínas cinasas (cinasa G y cinasa A), que a su vez inducen la fosforilación del canal del ion cloruro, provocando flujo de salida de cloro y agua (Ghosh et al., 1998; Hasegawa y Shimonishi, 2005). En *V. mimicus* se ha detectado la presencia de los genes *stn* y *sto*, tanto en muestras clínicas como ambientales, sin embargo, se desconoce si el mecanismo de patogenicidad es similar al de *E. coli* y *V. cholerae* (Chowdhury et al., 1987; Ramamurthy et al., 1994; Yuan et al., 1994; Shi et al., 1998; Shinoda et al., 2004). Shi et al. (1998), observaron que las cepas de *V. mimicus* analizadas positivas al gen *st* eran negativas a los genes del cassette de virulencia del cólera (*ctx*, *zot* y *ace*) y viceversa, insinuando que una cepa de *V. mimicus* no puede poseer simultáneamente ambos genes. Se desconoce la razón de esta observación y hasta el momento no se ha determinado una explicación del porqué.

#### 5) Hemolisinas

Las hemolisinas son exotoxinas que actúan sobre la membrana de los glóbulos rojos causando la ruptura de la célula. Varias hemolisinas probablemente forman un poro en la membrana plasmática de los eritrocitos a través del cual la hemoglobina o los iones son liberados (Prescott et al., 2002; Zhang y Austin, 2005). Las hemolisinas son probablemente las toxinas más frecuentes entre las especies patógenas del género *Vibrio*. La expresión de las hemolisinas en algunos vibrios es regulada por las condiciones de accesibilidad de hierro dentro del huésped durante la infección y en varios casos, la acción de la hemolisina no solo se limita a los eritrocitos, sino también afectan a varios tipos de células como los mastocitos, neutrófilos y células polinucleares,

incrementando así su virulencia. *V. mimicus* posee varias hemolisinas las cuales se describen a continuación (Shi et al., 2000; Shinoda et al., 2004; Zhang y Austin, 2005):

a) Hemolisina termoestable (Vm-TDH). Se ha detectado la presencia de una hemolisina termoestable (Vm-TDH) en cepas tanto clínicas como ambientales de *V. mimicus*, la cual es codificada por el gen *tdh* y esta cercanamente relacionada con la TDH de *V. parahaemolyticus* (Uchimura et al., 1993; Shi et al., 2000). La TDH de *V. parahaemolyticus* es un dímero compuesto por dos subunidades idénticas con un peso molecular de 21 kDa cada una. Se cree que la TDH daña la membrana del eritrocito al formar poros en ella (2 nm de diámetro) originando su rompimiento. Así mismo, se ha observado que tiene la habilidad de lisar las células eucariotas al formar orificios en la membrana plasmática y al fosforilar una proteína del huésped (25 kDa), la cual es esencial para la unión de la TDH a la membrana (Lang et al., 2004; Zhang y Austin, 2005). Por lo que, más estudios son requeridos para determinar el mecanismo por el cual la Vm-TDH actúa y qué papel desempeña en la patogenicidad de *V. mimicus*.

b) Hemolisina termolábil (VMH). *V. mimicus* produce una hemolisina termolábil (VMH), codificada por el gen *vmhA*, cuya secuencia tiene un 76% de homología con el gen *HlyA* de la hemolisina El Tor de *V. cholerae*. La VMH es sintetizada como un precursor de 80 kDa, y por medio de la eliminación proteolítica del pro-peptido del N-terminal, se obtiene la forma activa de 60-kDa (Shi et al., 2000; Li et al., 2008; Mizuno et al., 2009). Se ha observado que la VMH puede unirse a las membranas de eritrocitos de oveja, aun cuando ha perdido el dominio del C-terminal (forma inactiva de 51 kDa), indicando que existe otro receptor que puede ser reconocido por la VMH (Mizuno et al., 2009). VMH forma poros en la membrana plasmática (3 nm de diámetro), lo cuales son permeables al agua y a iones monovalentes como el sodio y el potasio pero es impermeable a la hemoglobina. Por lo que, se propone que la VMH causa una hemólisis de manera osmótica coloidal, en la cual el agua extracelular penetra la membrana del eritrocito por el poro, provocando un rompimiento en la membrana del eritrocito por el incremento de la presión osmótica intracelular coloidal (Miyoshi et al., 1997). Además, se ha demostrado que la VMH estimula la secreción de iones cloro de las células epiteliales del colon mediante la activación de los mecanismos AMPc dependiente y  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente (Takahashi et al., 2007). La presencia del gen *vmhA* ha sido detectado en todas las cepas de *V. mimicus* estudiadas hasta el momento, por lo que este gen podría ser utilizado como un marcador ideal para la identificación de la especie (Shi et al., 2000; Shinoda et al., 2004).

c) Alfa-hemolisina (HlyA). Se ha detectado la presencia de la alfa-hemolisina enterotoxigénica (HlyA) en *V. mimicus* (Hasan et al., 2010). HlyA no había sido reportada con anterioridad en cepas de *V. mimicus*, por lo que, se desconoce si su mecanismo de patogenicidad es similar al de *V. cholerae*. La hemolisina HlyA de *V. cholerae*, es codificada por el gen *HlyA*, y su secuencia de aminoácidos muestra un 81.6% de identidad con la VMH de *V. mimicus*. La HlyA de *V. cholerae* causa



varios efectos citotóxicos, como lisis celular en eritrocitos y en otras células de mamíferos, vacuolización e incremento de apoptosis en células del epitelio intestinal, desempeñando así un papel en la patogenicidad de *V. cholerae* (Zhang y Austin, 2005; Fernández y Alonso, 2009).

d) Fosfolipasa o lecitina de *V. mimicus* (PHL). La fosfolipasa o lecitina de *V. mimicus* (PHL) está formada por 470 aminoácidos (53 kDa) y es codificada por el gen *phl*, el cual se encuentra localizado en la región codificante cerca del gen de la hemolisina *vmhA*. El gen *phl* tiene un 74.4% de homología con el gen de la fosfolipasa *lec* de *V. cholerae* y 65.3% de identidad con la hemolisina termolábil (TLH) de *V. parahaemolyticus* codificada por el gen *tlh*. Se han observado varias funciones de las fosfolipasas durante la patogenicidad bacteriana, al promover la propagación de las mismas a nivel intracelular. Las fosfolipasas se adhieren a la membrana de las células huésped y producen mediadores que afectan la fisiología celular normal (Kang *et al.*, 1998; Zhang y Austin, 2005). Lee *et al.*, (2002) detectaron que la adición de iones  $\text{Co}^{2+}$  incrementaba la actividad enzimática de fosfolipasa A (PhIA) en *V. mimicus*, además, al producir una proteína recombinante a partir del gen *phIA* de *V. mimicus*, detectaron que podía lisar los eritrocitos de pescado (trucha y tilapia) y exhibía efectos citotóxicos en la línea celular de pescado (CHSE-214) después de 24 h de exposición.

e) Hemolisina termoestable ( $\delta$ -VPH). Se ha detectado la presencia de la hemolisina termoestable  $\delta$ -VPH en el genoma de *V. mimicus* (Guardiola *et al.*, 2013). *V. parahaemolyticus* produce otra hemolisina termoestable ( $\delta$ -VPH), la cual consiste en un polipéptido de 203 aminoácidos (22.8 kDa) codificada por el gen *dth* y tiene un 71.5% de homología con  $\delta$ -VPH de *V. cholerae*. A la fecha, no se ha reportado qué función desempeña esta hemolisina en la patogenicidad de estas especies (Zhang y Austin, 2005).

f) Hemolisina HLX. Una hemolisina de 92 aminoácidos codificada por el gen *hlx* ha sido reportada en varias cepas de *V. cholerae* O1 y *V. mimicus*. No obstante, por el momento no se ha determinado su mecanismo de patogenicidad (Shi *et al.*, 2000; Zhang y Austin, 2005).

## 6) Sistemas de secreción

Todas las bacterias poseen mecanismos para exportar las proteínas que producen, siendo un paso de vital importancia para aquellas que están en contacto con células eucariotas, como las bacterias patógenas. Existen varios mecanismos por los cuales, las bacterias patógenas secretan proteínas al ambiente extracelular o al interior del citosol de la célula huésped (Wilson, 2006). Se ha observado que *V. mimicus* presenta el sistema de secreción tipo III, el cual secreta a las proteínas al ambiente extracelular o al interior de las células huésped, a través de proteínas de la membrana interna y externa, proteínas del espacio del periplasma y componentes que se extienden hacia afuera de la superficie celular como una estructura de aguja, el cual inyecta las proteínas efectoras (factores de virulencia) al interior de la célula huésped evadiendo así la respuesta inmune y promoviendo

su patogenicidad (Wilson, 2006; Adiga *et al.*, 2011; Alam *et al.*, 2011). Además, se ha observado que los genes del tipo de sistema de secreción en *V. mimicus* se asemejan al T3SS2 de *V. parahaemolyticus* (Okada *et al.*, 2010). Así mismo, se han detectado los genes correspondientes a proteínas de los sistemas de secreción II, IV y VI en el genoma de *V. mimicus* (Guardiola-Avila *et al.*, 2013).

## Regulación

### 1) Cascada regulatoria

La presencia de las proteínas ToxT, ToxR y ToxS han sido detectados en *V. mimicus*, encontrando una mayor proporción en muestras de origen ambiental (Shinoda *et al.*, 2004; Guardiola-Avila *et al.*, 2013). En *V. cholerae* la expresión de los genes de virulencia está coordinada bajo el control de la proteína ToxR, la cual, activa 17 genes de virulencia. ToxR es una proteína transmembranal que se une y activa al promotor del operon que codifica a la toxina del cólera. Además, ToxR controla la transcripción de ToxT, cuyo producto es responsable directo de la activación de varios genes de virulencia bajo el control de ToxR (DiRita *et al.*, 1991). El gen *toxT* codifica la producción de la familia activadora transcripcional AraC, la cual es responsable de regular la virulencia en la expresión de los genes de *V. cholerae*. Así mismo, ToxT controla también a la toxina del cólera (CT), activa al pili de la toxina-corregulada (TCP) y a los genes *acf*, entre otros (Everiss *et al.*, 1994; Prouty *et al.*, 2005; Chaparro *et al.*, 2010). A la par de ToxT, también se encuentra ToxS la cual es conocida por optimizar la activación transcripcional mediada por ToxR. Cabe mencionar que aún no se ha establecido si *V. mimicus* presenta una cascada de control parecida a la de *V. cholerae*.

### 2) Quórum sensing

Quórum sensing es un sistema de regulación cuya función es la de regular la expresión genética en respuesta a las fluctuaciones en la densidad poblacional de la célula. Bacterias Gram-positivas y Gram-negativas utilizan este sistema de comunicación para regular una gran variedad de actividades fisiológicas, como son la simbiosis, virulencia, movilidad, esporulación y la formación del biofilm. En *V. mimicus* los mecanismos de regulación que involucran la expresión de los factores de virulencia aún no ha sido del todo estudiado. Sin embargo, se ha estudiado la expresión de factores de virulencia similares presentes en *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus* y *V. harveyi*, los cuales, son regulados por este tipo de sistema. Por lo tanto es muy probable que *V. mimicus* también posea un sistema de regulación de quórum sensing, el cual tiene un papel muy importante en la expresión de sus factores de virulencia (Bassler *et al.*, 1997; Miller y Bassler, 2001; Hammer y Bassier, 2003; Sultan *et al.*, 2006).

En quórum sensing, las moléculas señal, llamadas auto-inductores son producidas y excretadas al medio extracelular por la bacteria. A medida que la densidad bacteriana aumenta, la concentración de las moléculas señal alrededor del medio aumenta, y cuando alcanzan un elevado nivel de umbral, la señal es percibida por la bacteria y transmitida al

interior de la célula. Las señales obtenidas por *quórum sensing* regulan la expresión de varios genes a través de la función de la respuesta de proteínas reguladoras. Así, con *quórum sensing*, las bacterias pueden percibir su densidad poblacional por medio de la concentración de auto-inductores y expresar o reprimir genes particulares en todos los miembros de la población a un cierto tiempo. Por lo que, *quórum sensing* regula los procesos que son efectivos siempre y cuando la población bacteriana actúe en forma coordinada (Miller y Bassler, 2001; Sultan et al., 2006).

En *V. harveyi* el sistema de *quórum sensing* está integrado por las proteínas LuxM, LuxS y CqsA, que sintetizan los auto-inductores AI-1, AI-2 y CAI-1, respectivamente. Estos auto-inductores son reconocidos a su vez por sensores proteicos en la membrana LuxN, LuxPQ y CqsS, respectivamente. Además, se incluye una proteína fosforilada conocida como LuxU, una proteína de respuesta reguladora LuxO y una proteína transcripcional activadora LuxR (Miller y Bassler, 2001; Sultan et al., 2006).

Sultan et al., (2006) estudiaron la presencia del sistema de regulación *quórum sensing* en *V. mimicus* y encontraron que esta especie produce sustancias con actividad de AI-2, así como las secuencias de genes homólogos a *luxO*, *luxR* y *luxS*. En *V. harveyi*, los genes *luxO* y *luxR* codifican la producción de las proteínas LuxO y LuxR, las cuales desempeñan un papel fundamental en el sistema de *quórum sensing*. Por lo tanto, la presencia de estos genes homólogos (*luxO* y *luxR*), pone en evidencia la presencia de un sistema de *quorum sensing* similar al de *V. harveyi* en *V. mimicus*. Yang et al., (2011) estudiaron la presencia de tres tipos de moléculas señal del sistema de *quórum sensing* (N-acil-homoserina lactona (AHL), autoinducer-2 (AI-2) y autoinducer-1-tipo cólera (CAI-tipo), en 25 cepas de la familia *Vibrionaceae*. Encontrando que *V. mimicus*, una de las 25 cepas analizadas poseía dos de las moléculas señales estudiadas, la tipo AHL y AI-2, además, detectaron la presencia del gen *luxS* en *V. mimicus*.

## CONCLUSIONES

En esta revisión, se destacan las propiedades patógenas de *Vibrio mimicus*, al describir varios factores de virulencia presentes en este microorganismo, que van desde aquellos necesarios para que sobreviva a las condiciones a las que se enfrenta una bacteria al momento de iniciar el proceso de infección, hasta aquellos factores relacionados con la liberación de compuestos líticos, como toxinas y hemolisinas, los cuales serán los responsables directos del daño al ser humano. Así mismo, pone de manifiesto la necesidad de continuar con más investigaciones, ya que varios factores de virulencia detectados en esta especie, aun cuando presentan homología con los de otras especies, no se han determinado los mecanismos por los cuales éstos actúan, para así lograr un mayor entendimiento de su patogenicidad.

## REFERENCIAS

- Adiga, R., Karunasagar, I. y Karunasagar, I. 2011. Outer membrane protein secretin of type III secretion system of *Vibrio vulnificus*: structure prediction and orientation. Open Access Bioinformatics. 3: 61-66.
- Alam, A., Miller, K.A., Chaand, M., Butler, J.S. y Dziejman, M. 2011. Identification of *Vibrio cholerae* Type III Secretion System Effector Proteins. Infection and Immunity. 79: 1728-1740.
- Alam, M., Myyoshi, S.I., Ahmed, K.U., Hasan, N.A., Tomochika, K.I. y Shinoda, S. 2006. Proteolytic Activation of *Vibrio mimicus* (Vm) Major Outer Membrane Protein Haemagglutinin (HA) with Hm-HA/Protease: Implication for Understanding Bacterial Adherence. Microbiology and Immunology. 50: 845-850.
- Alam, M., Miyoshi, S., Tomochika, K. y Shinoda, S. 1997a. *Vibrio mimicus* attaches to the Intestinal Mucosa by Outer Membrane Hemagglutinins Specific to Polypeptide Moieties of Glycoproteins. Infection and Immunity. 65: 3662-3665.
- Alam, M., Miyoshi, S., Sonoda, Y., Chowdhury, M., Tomochika, K. y Shinoda, S. 1997b. Role of a protease in the adherence and enterotoxicity of *Vibrio mimicus*. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 13: 37-41.
- Alam, M., Miyoshi, S., Tomochika, K. y Shinoda, S. 1996a. Purification and Characterization of Novel Hemagglutinins from *Vibrio mimicus*: a 39-kilodalton Major Outer Membrane Protein and Lipopolysaccharide. Infection and Immunity. 64: 4035-4041.
- Alam, M., Miyoshi, S., Yamamoto, S., Tomochika, K. y Shinoda, S. 1996b. Expression of Virulence-Related Properties by, and Intestinal Adhesives of *Vibrio mimicus* Strains Isolated from Aquatic Environments. Applied and Environmental Microbiology. 62: 3871-3874.
- Amaro, C., Biosca, E., Fouz, B., Toranzo, A. y Garay, A. 1994. Role of Iron, Capsule, and Toxins in the Pathogenicity of *Vibrio vulnificus* Biotype 2 for Mice. Infection and Immunity. 62: 758-763.
- Atsumi, T., Maekawa, Y., Yamada, T., Kawagishi, I., Imae, Y. y Homma, M. 1996. Effect of Viscosity on Swimming by the Lateral and Polar Flagella of *Vibrio alginolyticus*. Journal of Bacteriology. 178: 5024-5026.
- Bassler, B., Greenberg, P. y Stevens, A. 1997. Cross-Species Induction of Luminescence in the Quorum-Sensing Bacterium *Vibrio harveyi*. Journal of Bacteriology. 179: 4043-4045.
- Begum, A. y Khan, S.I. 2001. Abundance of *Vibrio cholerae* non-O1 and *Vibrio mimicus* in Various Aquatic Components of the Pond Ecosystem in Matlab, Bangladesh. Microbes and Environments. 16: 19-23. doi:10.1264/jsme2.2001.19
- Bej, A.K.. 2010. *Vibrio*. En Molecular Detection of Foodborne Pathogens. D. Liu (ed.), pp 485. CRC Press, Taylor and Francis Group, Florida.
- Bi, K., Shi, L., Maehara, Y., Miyoshi, S.I., Tomochika, K.I. y Shinoda, S. 2000. Analysis of *Vibrio mimicus* Clinical Strains by Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction. Microbiology and Immunology. 44: 149-153.
- Boyd, F., Moyer, K., Shi, L. y Waldor, M. 2000. Infectious CTX $\phi$  and the *Vibrio* Pathogenicity Island Prophage in *Vibrio mimicus*: Evidence for Recent Horizontal Transfer between *V. mimicus* and *V. cholera*. Infection and Immunity. 68: 1507-1513.
- Campos, E., Bolaños, H., Acuña, M., Díaz, G., Matamoros, M., Raventos, H., Sánchez, L.M., Sánchez, O. y Barquero, C. 1996. *Vibrio mimicus* diarrhea following ingestion of raw turtles eggs. Applied and Environmental Microbiology. 62: 1141-1144.

- CDC. 2008. Summary of human *Vibrio* cases reported to CDC 2008.  
[http://www.cdc.gov/nationalsurveillance/PDFs/Jackson\\_Vibrio\\_CSTE2008\\_FINAL.pdf](http://www.cdc.gov/nationalsurveillance/PDFs/Jackson_Vibrio_CSTE2008_FINAL.pdf)
- Chaparro, A.P., Khalid, S. y Klose, K.E. 2010. The ToxT-dependent methyl-accepting chemoreceptors AcfB and Tcpl contribute to *Vibrio cholerae* intestinal colonization. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters*. 302: 99-105.
- Chitov, T., Kirikaew, P., Yungyune, P., Ruengprapan, N. y Sontikun, K. 2009. An Incidence of large Foodborne Outbreak Associated with *Vibrio mimicus*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 28: 421-424.
- Chowdhury, M., Miyoshi, S. y Shinoda, S. 1990. Purification and Characterization of a Protease Produced by *Vibrio mimicus*. *Infection and Immunity*. 58: 4159-4162.
- Chowdhury, M., Yamanaka, H., Miyoshi, S., Aziz, K. y Shinoda, S. 1989. Ecology of *Vibrio mimicus* in aquatic environments. *Applied and Environmental Microbiology*. 55: 2073-2078
- Chowdhury, M., Aziz, K., Kay, B. y Rahim, Z. 1987. Toxin Production by *Vibrio mimicus* Isolated from Human and Environmental Sources in Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology*. 25: 2200-2203.
- Davis, B., Fanning, R., Madden, J., Steigerwalt, A., Bradford, H., Smith, H. y Brenner, D. 1981. Characterization of Biochemically Atypical *Vibrio cholera* Strains and Designation of a New Pathogenic Species, *Vibrio mimicus*. *Journal of Clinical Microbiology*. 14: 631-639.
- DiRita, V.J., Parsot, C., Jander, G. y Mekalanos, J.J. 1991. Regulatory cascade controls virulence in *Vibrio cholerae*. *Proceedings of the National Academy of Science*. 88: 5403-5407.
- Everiss, K.D., Hughes, K.J., Kovach, M.E. y Peterson, K.M. 1994. The *Vibrio cholerae* acfB Colonization Determinant Encodes an Inner Membrane Protein That is Related to a Family of Signal-Transducing Proteins. *Infection and Immunity*. 62: 3289-3298.
- Farmer, J.J. 2006. The Family Vibrionaceae. En *The Prokaryotes*. M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.H. Schleifer y E. Stackebrandt (ed.), pp 495-507. Springer, Singapore.
- Farmer, J.J. y Hickman-Brenner, F.W. 2006. The Genera *Vibrio* and *Photobacterium*. En *The Prokaryotes*. M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.H. Schleifer y E. Stackebrandt (ed.), pp 508-563. Springer, Singapore.
- Faruque, S., Zhu, J., Asadulghani, Kamruzzaman, M. y Mekalanos, J. 2003. Examination of Diverse Toxin-Coregulated Pilus-Positive *Vibrio cholera* Strains Fails to Demonstrate Evidence for *Vibrio* Pathogenicity Island Phage. *Infection and Immunity*. 71: 2993-2999
- Faruque, S., Rahman, M., Ghani, A., Nasirul, K. y Mekalanos, J. 1999. Lysogenic Conversion of Environmental *Vibrio mimicus* Strains by CTX $\phi$ . *Infection and Immunity*. 67: 5723-5729.
- Fernández, S y Alonso, G. 2009. Cólera y *Vibrio cholerae*. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel*. 49: 50-59
- Field, D., Hughes, J. y Moxon, E.R. 2004. Using the Genome to Understand Pathogenicity. En *Methods in Molecular Biology*. N. Woodford y A.P. Johnson (eds.), pp 261-287. Human Press. Inc., New Jersey.
- Ghosh, A., Bhattacharya, J., Nair, G., Takeda, T. y Chakrabarti, M. 1998. Rise of cytosolic Ca<sup>2+</sup> and activation of membrane-bound guanylyl cyclase activity in rat enterocytes by heat-stable enterotoxin of *Vibrio cholerae* non-O1. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters*. 160: 125-129.
- Gomez-Gil, B., Thompson, C.C., Matsumura, Y., Sawabe, T., Iida, T., Christen R, Thompson, F. y Sawabe, T. 2014. Family Vibrionaceae. En *The Prokaryotes*. E. Rosenberg, E. DeLong, F.L. Thompson, S. Lory y E. Stackebrandt (eds.), pp 88. Springer, New York.
- González, E., Tercero, J., Quiñónez, E. y Vázquez, C. 2005. El hermano pequeño del cólera *Vibrio mimicus*. *Revista Digital Universitaria*. 6: 1-8.
- Guardiola-Avila, I., Acedo-Felix, E., Noriega-Orozco, L., Yepiz-Plascencia, G., Sifuentes-Romero, I. y Gómez-Gil, B. 2013. Draft Genome Sequence of *Vibrio mimicus* Strain CAIM 602<sup>T</sup>. *Genome Announcements*. 1: e00084-13.
- Hammer, B.R. y Bassler, B.L. 2003. Quorum sensing controls biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *Molecular Microbiology*. 50: 101-114.
- Hasan, N., Grim, C., Haley, B., Chun, J., Alam, M., Taviani, E., Hoq, M., Munk, A., Saunders, E., Brettin, T., Bruce, D., Challacombe, J., Detter, J., Han, C., Xie, G., Huq, A. y Colwell, R. 2010. Comparative genomics of clinical and environmental *Vibrio mimicus*. *Proceedings of the National Academy of Science*. 107: 21134-21139.
- Hasegawa, M. y Shimonishi, Y. 2005. Recognition and signal transduction mechanism of *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin and its receptor, guanylate cyclase C. *The Journal of Peptide Research*. 65: 261-271
- Hsiao, A., Toscano, K. y Zhu, J. 2008. Post-transcriptional cross-talk between pro- and anti-colonization pili biosynthesis systems in *Vibrio cholerae*. *Molecular Microbiology*. 67: 849-860.
- Jackson, A.D., Dowling, R.B. y Wilson, R. 1998. Interaction of Bacteria and Their Products with Tissues in Organ Culture. En *Methods in Microbiology: Bacteria Pathogenesis*. P. Williams, J. Ketley y G. Salmond (ed.), pp 73-74. Academic Press, Great Britain.
- Jermyn, W. y Boyd, F. 2005. Molecular evolution of *Vibrio* pathogenicity island-2 (VPI-2): mosaic structure among *Vibrio cholerae* and *Vibrio mimicus* natural isolates. *Microbiology*. 151: 311-322.
- Kang, J.H., Lee, J.H., Park, J.H., Huh, S.H. y Kong, I.S. 1998. Cloning and identification of a phospholipase gene from *Vibrio mimicus*. *Biochimica et Biophysica Acta* 1394: 85-89
- Karunasagar, I., Rivera, I., Joseph, B., Kennedy, B., Shetty, V.R., Huq, A., Karunasagar, I. y Colwell, R.R. 2003. OmpU genes in non-toxigenic *Vibrio cholerae* associated with aquaculture. *Journal of Applied Microbiology*. 95: 338-343.
- Lang, P., Kaiser, S., Myssina, S., Birka, C., Weinstock, C., Northoff, H., Wieder, T., Lang, F. y Huber, S. 2004. Effect of *Vibrio parahaemolyticus* haemolysin on human erythrocytes. *Cellular Microbiology*. 6: 391-400.
- Lee, J.H., Rho, J.B., Park, K.J., Kim, C.B., Han, Y.S., Choi, S.H., Lee, K.H. y Park, S.J. 2004. Role of Flagellum and Motility in Pathogenesis of *Vibrio vulnificus*. *Infection and Immunity*. 72: 4905-4910.
- Lee, J.H., Ahn, S.H., Lee, E.M., Kim, Y.O., Lee, S.J. y Kong, I.S. 2003. Characterization of the enzyme activity of an extracellular metalloprotease (VMC) from *Vibrio mimicus* and its C-terminal deletions. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters*. 223: 293-300.

- Lee, J.H., Ahn, S.H., Kim, S.H., Choi, Y.H., Park, K.J. y Kong, I.S. 2002. Characterization of *Vibrio mimicus* phospholipase A (PhIA) and cytotoxicity on fish cell. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 298: 269-276. Abstract.
- León Robles, A., Acedo Félix, E., Gomez-Gil, B., Quiñones Ramírez, E.I., Nevárez-Martínez, M. y Noriega-Orozco, L. 2013. Relationship of aquatic environmental factors with the abundance of *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio mimicus* and *Vibrio vulnificus* in the coastal area of Guaymas, Sonora, Mexico. *Journal of Water and Health* 11: 700-12. doi:10.2166/wh.2013.160
- Li, T., Kobayashi, A., Takata, N., Yoshimura, T., Maehara, Y., Tsuchiya, T. y Miyoshi, S. 2008. Role of the Enterotoxin Hemolysin in Pathogenicity of *Vibrio mimicus*. *Journal of Health Science*. 54: 686-691.
- Litwin, C. y Calderwood, S. 1993. Role of Iron in Regulation of Virulence Genes. *Clinical Microbiology Reviews*. 6: 137-149.
- McCarter, L.L. 2001. Polar Flagellar Motility of the Vibrionaceae. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 65: 445-462.
- McCarter, L. 1999. The Multiple Identities of *Vibrio parahaemolyticus*. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*. 1: 51-57.
- Mead, P.S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L.F., Bresee, J.S., Shapiro, C., Griffin, P.M. y Tauxe, R.V. 1999. Food-related Illness and Death in the United States. *Emerging Infectious Diseases*. 5: 607-625.
- Miller, M.B. y Bassler, B.L. 2001. Quorum Sensing in Bacteria. *Annual Review of Microbiology*. 55: 165-99.
- Mitchell, T.J. 1998. Host Interactions-Animals: Introduction. En *Methods in Microbiology: Bacteria Pathogenesis*. P. Williams, J. Ketley y G. Salmond (ed.), pp 69-70. Academic Press, Great Britain.
- Miyoshi, S.I., Sasahara, K., Akamatsu, S., Rahman, M.M., Katsu, T., Tomochika, K.I. y Shinoda, S. 1997. Purification and Characterization of a Hemolysin Produced by *Vibrio mimicus*. *Infection and Immunity*. 65: 1830-1835.
- Mizuno, T., Sultan, S., Kaneko, Y., Yoshimura, T., Maehara, Y., Nakao, H., Tsuchiya, T., Shinoda, S. y Miyoshi, S. 2009. Modulation of *Vibrio mimicus* hemolysin through limited proteolysis by an endogenous metalloprotease. *Federation of European Biochemical Societies Journal*. 276: 825-834.
- Moon, Y.H., Tanabe, T., Funahashi, T., Shiuchi, H.I., Nakao, H. y Yamamoto, S. 2004. Identification and Characterization of two Contiguous Operons Required for Aerobactin Transport and Biosynthesis in *Vibrio mimicus*. *Microbiology and Immunology*. 48: 389-398.
- Nesper, J., Schild, S., Lauriano, C., Kraiss, A., Klose, K. y Reidl, J. 2002. Role of *Vibrio cholerae* O139 Surface Polysaccharides in Intestinal Colonization. *Infection and Immunology*. 70: 5990-5996.
- Newton, A., Kendall, M., Vugia, D.J., Henae, O.L. y Mahon, B.E. 2012. Increasing Rates of Vibriosis in the United States 1996-2010: Review of Surveillance Data from 2 Systems. *Clinical Infectious Diseases*. 54: S391-5.
- Okada, N., Matsuda, S., Matsuyama, J., Park, K.S., De los Reyes, C., Kogure, K., Honda, T. e Iida, T. 2010. Presence of genes for type III secretion system 2 in *Vibrio mimicus* strains. *BioMed Central Microbiology*. 10: 302.
- Okujo, N. y Yamamoto, S. 1994. Identification of the siderophores from *Vibrio hollisae* and *Vibrio mimicus* as aerobactin. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters*. 118: 187-192.
- Ottemann, K.M. y Miller, J.F. 1997. Roles for motility in bacterial – host interactions. *Molecular Microbiology*. 24: 1109-1117.
- Powell, J.L., Wright, A.C., Wasserman, S.S., Hone, D.M. y Morris, J.G.Jr. 1997. Release of Tumor Necrosis Factor Alpha in Response to *Vibrio vulnificus* Capsular Polysaccharide in Vivo and In Vitro Models. *Infection and Immunity*. 65: 3713-3718.
- Prescott, L., Harley, J. y Klein, D. 2002. *Microbiology*, 5th ed. The McGraw-Hill Companies., Boston.
- Prouty, M.G. y Klose, K.E. 2006. *Vibrio cholerae*: the Genetics of Pathogenesis and Environmental Persistence. En *The Biology of Vibrios*. F.L Thompson, B. Austin. y J. Swings (ed.), pp 313-316. ASM Press. Washington, D.C.
- Prouty, M., Osorio, C. y Klose, K. 2005. Characterization of Functional Domains of the *Vibrio cholera* virulence regulator ToxT. *Molecular Microbiology*. 58: 1143-1156.
- Provenzano, D., Schuhmacher, D.A., Barker, J.L. y Klose, K.E. 2000. The Virulence Regulatory Protein ToxR Mediates Enhanced Bile Resistance in *Vibrio cholerae* and Other Pathogenic *Vibrio* Species. *Infection and Immunity*. 68: 1491-1497.
- Ramamurthy, T. y Nair, G.B. 2007. Foodborne Pathogenic Vibrios. En *Infectious Disease: Foodborne Diseases*. S. Simjee (ed.), pp 115-156. Humana Press. Inc., New Jersey.
- Ramamurthy, T., Albert, M.J., Hug, A., Colwell, R., Takeda, Y., Takeda, T., Shimada, T., Mandal, B. y Nair, G. 1994. *Vibrio mimicus* with Multiple Toxin Types Isolated from Human and Environmental Sources. *Journal of Medical Microbiology*. 40: 194-196.
- Reidl, J. y Klose, K.E. 2002. *Vibrio cholerae* and cholera: out of the water and into the host. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Reviews*. 26: 125-139.
- Riemann, H. y Cliver, D. 2006. *Foodborne Infections and Intoxications*. 3th ed. Academic Press y Elsevier. Spain.
- Roberts, I. 1996. The Biochemistry and Genetics of Capsular Polysaccharide Production in Bacteria. *Annual Review of Microbiology*. 50: 285-315.
- Saad, M.S., Edris, A.M., Ibrahim-Hemmat, M. y Rasha, A. E. E. 2013. Detection of *Vibrio* species in Clams. *The Global Journal of Fisheries and Aquaculture Research*, 6: 90-100.
- Saha, R., Saha, N., Donofrio, R. y Bestervelt, L. 2012. Microbial siderophores: a mini review. *Journal of Basic Microbiology*. 52: 1-15.
- Sengupta, T.K., Nandy, R.K., Mukhopadhyay, S., Hall, R.H., Sathyamoorthy, V. y Ghose, A.C. 1998. Characterization of a 20-kDa pilus protein expressed by a diarrheogenic strain of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae*. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters*. 160: 183-189.
- Shi, L., Miyoshi, S., Bi, K., Nakamura, M., Hiura, M., Tomochika, K. y Shinoda, S. 2000. Presence of Hemolysin Genes (vmh, tdh and hlx) in Isolates of *Vibrio mimicus* Determined by Polymerase Chain Reaction. *Journal of Health Science*. 4.6: 63-65.
- Shi, L., Miyoshi, S., Hiura, M., Tomochika, K., Shimada, T. y Shinoda, S. 1998. Detection of Genes Encoding Cholera Toxin (CT), Zonula Occludens Toxin (ZOT), Accessory Cholera Enterotoxin (AE) and Heat-Stable Enterotoxin (ST) in *Vibrio mimicus* Clinical Strains. *Microbiology and Immunology*. 42: 823-828.
- Shime-Hattori, A., Lida, T., Arita, M., Park, K.S., Kodama, T. y Honda, T. 2005. Two type IV pili of *Vibrio parahaemolyticus* play

- different roles in biofilm formation. Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters. 264: 89-97.
- Shinoda, S., Nakagawa, T., Shi, L., Bi, K., Kanoh, Y., Tomochika, K., Miyoshi, S. y Shimada, T. 2004. Distribution of Virulence-Associated Genes in *Vibrio mimicus* Isolates from Clinical and Environmental Origins. Microbiology and Immunology. 48: 547-551.
- SINAVE. 2014. Boletín Epidemiológico Semana 41. Secretaría de Salud, 41:1-60. ISSN 1405 – 2636.  
<http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2014/completo/sem41.pdf>
- Singh, D., Renjini, S. y Colwell. R. 2002. Development of a Hexaplex PCR Assay for Rapid Detection of Virulence and Regulatory Genes in *Vibrio cholerae* and *V. mimicus*. Journal of Clinical Microbiology. 40: 4321-4324.
- Sperandio, V., Girón, J.A., Silveira, W.D. y Kaper, J.B. 1995. The OmpU Outer Membrane Protein, a Potential Adherence Factor of *Vibrio cholerae*. Infection and Immunity. 63: 4433-4438.
- Spira, W. y Fedorka. P. 1984. Purification of Enterotoxins from *Vibrio mimicus* that appear to be Identical to Cholera Toxin. Infection and Immunity. 45: 679-684.
- Sultan, Z., Miyoshi, S. y Shinoda. S. 2006. Presence of LuxS/AI-2 Based Quorum-Sensing System in *Vibrio mimicus*: LuxO Controls Protease Activity. Microbiology and Immunology. 50: 407-417.
- Takahashi, A., Miyoshi, S., Takata, N., Nakano, M., Hamamoto, A., Mawatari, K., Harada, N., Shinoda, S. y Nakaya. Y. 2007. Haemolysin produced by *Vibrio mimicus* activates two Cl<sup>-</sup> secretory pathways in cultured intestinal-like Caco-2 cells. Cellular Microbiology. 9: 583-595.
- Tanabe, T., Funahashi, T., Moon, Y.H., Tamai, E. y Yamamoto. S. 2010. Identification and characterization of a *Vibrio mimicus* gene encoding the heme/hemoglobin receptor. Microbiology and Immunology. 54: 606-617.
- Taylor, R., Miller, V., Furlong, D. y Mekalanos, J. 1987. Use of phoA gene fusions to identify a pilus colonization factor coordinately regulated with cholera toxin. Proceedings of the National Academy of Sciences. 84: 2833-2837.
- Tercero-Albuero, J.J., González-Márquez, H., Bonilla-González, E., Quiñones-Ramírez, E.I. y Vázquez-Salinas. C. 2014. Identification of capsule, biofilm, lateral flagellum, and type IV pili in *Vibrio mimicus* strains. Microbial Pathogenesis, (en prensa):1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2014.09.012>
- Tercero, J. 2008. Detección de Posibles Factores de Virulencia de *Vibrio mimicus* Aislado de Agua y Alimentos. Tesis de Maestría. Instituto Politécnico Nacional, México D.F.
- Thompson, J., Marcelino, L. y Polz. M. 2005. Diversity, Sources, and Detection of Human Bacterial Pathogens in the Marine Environment. En Oceans and Health: Pathogens in the Marine Environment. S. Belkin y R. Colwell (ed.), pp 29-68. Springer., New York.
- Thompson, F., Iida, Y. y Swings. J. 2004. Biodiversity of Vibrrios. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 68: 403-431.
- Trucksis, M., Conn, T., Fasano, A. y Kaper. J. 1997. Production of *Vibrio cholerae* Accessory Cholera Enterotoxin (Ace) in the Yeast *Pichia pastoris*. Infection and Immunity. 65: 4984-4988.
- Trucksis, M., Galen, J., Michalski, J., Fasano, A. y Kaper. J. 1993. Accessory cholera enterotoxin (Ace), the third toxin of a *Vibrio cholera* virulence cassette. Proceedings of the National Academy of Sciences. 90: 5267-5271.
- Uchimura, M., Koiwai, K., Tsuruoka, Y. y Tanaka. H. 1993. High prevalence of thermostable direct hemolysin (TDH)-like toxin in *Vibrio mimicus* strains isolated from diarrhoeal patients. Epidemiology and Infection. 111: 49-53
- Uchimura, M. y Yamamoto. T. 1992. Production of hemagglutinins and pili by *Vibrio mimicus* and its adherence to human and rabbit intestines in vitro. Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters. 91: 73-78.
- Uzzau, S. y Fasano. A. 2000. Cross-talk between enteric pathogens and the intestine. Cellular Microbiology. 2: 83-89
- Valdivia, R.H. y Falkow, S. 1998. Detection of Virulence Genes Expressed within Infected Cells. En Methods in Microbiology: Bacteria Pathogenesis. Williams, P., Ketley, J. y Salmond, G (ed.), pp 3-4. Academic Press, Great Britain.
- Vicente, A., Coelho, A. y Salles. C. 1997. Detection of *Vibrio cholerae* and *Vibrio mimicus* heat-stable toxin gene sequence by PCR. Journal of Medical Microbiology. 46: 398-402.
- Vieira, V., Teixeira, L., Vicente, A., Momen, H. y Salles. C. 2001. Differentiation of environmental and clinical isolates of *Vibrio mimicus* from *Vibrio cholerae* by multilocus enzyme electrophoresis. Applied and Environmental Microbiology. 67: 2360-2364.
- Wang D., H. Wang, Y. Zhou, Q. Zhang, F. Zhang, P. Du, S. Wang, C. Chen & B. Kan. 2011. Genome Sequencing Reveals Unique Mutations in Characteristic Metabolic Pathways and the Transfer of Virulence Genes between *V. mimicus* and *V. cholerae*. PLoS ONE 6: e21299. doi:10.1371/journal.pone.0021299
- Whitfield, C. 2006. Biosynthesis and Assembly of Capsular Polysaccharides in *Escherichia coli*. Annual Review of Biochemistry. 75: 39-68.
- Wibbenmeyer, J.A., Provenzano, D., Landry, C., Klose, K.E. y Delcour. A.H. 2002. *Vibrio cholerae* OmpU and OmpT Porins Are Differentially Affected by Bile. Infection and Immunity. 70: 121-126.
- Wilson, J.W. 2006. Bacterial Protein Secretion Mechanism. En Molecular Paradigms of Infectious Disease. C. Nickerson y M. Schurr (eds.), pp 274-320. Springer., USA.
- Wright, A., Powell, J., Kaper, J. y Morris. Jr. G. 2001. Identification of a Group 1-like Capsular Polysaccharide Operon for *Vibrio vulnificus*. Infection and Immunity. 69: 6893-6901.
- Wright, A., Powell, J., Tanner, M., Ensor, L., Karpas, A., Morris, G. y Sztei. M. 1999. Differential Expression of *Vibrio vulnificus* Capsular Polysaccharide. Infection and Immunity. 67: 2250-2257.
- Wyckoff, E., Mey, A.R. y Payne. S.M. 2007. Iron acquisition in *Vibrio cholerae*. Biometals. 20: 404-416.
- Yang, Q., Han, Y. y Zhang. X.H. 2011. Detection of quorum sensing signal molecules in the family Vibrionaceae. Journal of Applied Microbiology. 110: 1438-1448.
- Yuan, P., Ogawa, A., Ramamurthy, T., Nair, G., Shimada, T., Shinoda, S. y Takeda. T. 1994. *Vibrio mimicus* are the reservoirs of the heat-stable enterotoxin gene (nag-st) among species of the genus *Vibrio*. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 10: 59-63
- Zamudio, M.L. 2005. Confirmación de *Vibrio mimicus* del brote de intoxicación alimentaria en Cuncashca-Carhuaz. Boletín - Instituto Nacional de Salud en Perú. 11: 75-76.
- Zhang, X. y Austin. B. 2005. Haemolysins in *Vibrio* species. Journal of Applied Microbiology. 98: 1011-1019.