

Listeria monocytogenes y mecanismo de caballo de Troya a través de la barrera hematoencefálica



Listeria monocytogenes and Trojan horse mechanism across the blood-brain barrier

Andrade Pineda, Ramón; Duque Prieto, Andrés

 Ramón Andrade Pineda
pregonero853@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Andrés Duque Prieto
andres.duqueprieto@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Revista Digital de Postgrado
Universidad Central de Venezuela, Venezuela
ISSN-e: 2244-761X
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 13, núm. 1, e389, 2024
revistadpgmeducv@gmail.com

Recepción: 23 de febrero de 2024
Aprobación: 12 de abril de 2024

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2024.13.1.e389>

Cómo citar: Andrade R, Duque A. *Listeria monocytogenes* y mecanismo de caballo de troya a través de la barrera hematoencefálica. Rev. Digit Postgrado.2024;13(1): e389.doi:10.37910/RDP.2024.13.1.e389

Resumen: Las infecciones del sistema nervioso central son potencialmente mortales, causadas por patógenos, como bacterias, virus y hongos. Para llegar hasta el cerebro, los microorganismos utilizan diversas vías y formas. Este patógeno es una bacteria grampositiva corta, flagelar e intracelular, con la capacidad de inducir su internalización en células fagocíticas (monocitos/macrófagos) y no fagocíticas (células endoteliales). Al infectar los macrófagos, estos microorganismos se valen de su capacidad de fijación, adhesión y migración transendotelial, para cruzar la barrera hematoencefálica, finalmente, generando meningitis bacteriana. En esta revisión describimos el mecanismo de caballo de Troya usado por *Listeria monocytogenes* para invadir el cerebro en el desarrollo de enfermedades infecciosas e incorporamos nuevos conocimientos sobre moléculas que intervienen en dicho mecanismo.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, Monocitos, Macrófagos, Quimiotaxis, Barrera Hematoencefálica.

Abstract: Central nervous system infections are life-threatening, caused by pathogens such as bacteria, viruses and fungi. To access the brain, microorganisms use various mechanisms. *Listeria monocytogenes* is a short, flagellar and intracellular gram-positive bacterium, with the ability to induce its internalization in phagocytic (monocytes/macrophages) and non-phagocytic (endothelial cells) cells. By infecting macrophages, these microorganisms take advantage of their binding, adhesion, and transendothelial migration capacity to cross the blood-brain barrier, finally generating bacterial meningitis. In this review we describe the Trojan horse mechanism used by *Listeria monocytogenes* to invade the brain in the development of infectious diseases and we incorporate new knowledge about molecules that intervene in this mechanism.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, Monocytes, Macrophages, Chemotaxis, Blood-Brain Barrier.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son potencialmente mortales, causadas por patógenos, como bacterias, virus y hongos; se incluyen en ellas a meningitis, encefalitis y abscesos cerebrales⁽¹⁾. La meningitis bacteriana se asocia con altas tasas de mortalidad y morbilidad, sus causantes más comunes son: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocytogenes*^(2,3); constituye un problema de salud pública mundial, con tasas de incidencia que van desde 0,9 por 100.000 personas por año en países desarrollados hasta 80 por 100.000 personas por año en países no desarrollados⁽⁴⁾.

La encefalitis viral presenta una incidencia aproximada de 16/100.000 niños al año durante el segundo año de vida, sus agentes etiológicos más comunes son: *virus del herpes simplex* 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2)⁽⁵⁾. La principal causa de infección micótica del SNC es el *Cryptococcus neoformans*⁽⁶⁾. En Venezuela, la incidencia de la meningitis tiende al descenso en el número de casos; en el año 2005 se registraron 4,85 casos por 100.000 habitantes y para el año 2009 2,54 casos por 100.000 habitantes.⁽⁷⁾

Para acceder al cerebro, los microorganismos utilizan rutas transcelulares o paracelulares, para atravesar la barrera hemato-encefálica (BHE). Entre los mecanismos transcelulares están: la interacción directa entre microorganismos con las células endoteliales del cerebro, que conlleva a la endocitosis y la posterior transcitosis⁽⁸⁾; y la posibilidad de que los monocitos puedan transportar microorganismos (Ej: *L. monocytogenes*) al cerebro mediante un mecanismo de “caballo de Troya”^(8,9). La alteración de las uniones de las células endoteliales de la BHE permite el paso paracelular libre.⁽⁶⁾

El conocimiento y la comprensión del mecanismo “caballo de Troya” utilizados por *Listeria monocytogenes* para invadir la barrera hematoencefálica, desde el punto de vista inmunológico y molecular, y su participación en la patogénesis de enfermedad, permitirá ampliar el entendimiento de la misma.

Por lo cual, esta revisión bibliográfica tiene por objetivo describir el mecanismo “caballo de Troya”, usado por *Listeria monocytogenes* para invadir la barrera hematoencefálica, e incorporar nuevos conocimientos sobre moléculas que son fundamentales e intervienen en dicho mecanismo.

Barrera hemato-encefálica: El entorno neuronal debe preservar un rango homeostático estrecho, por lo cual requiere una estricta regulación del transporte de células, moléculas e iones entre la sangre y el cerebro. Esta estricta regulación se mantiene mediante una barrera anatómica y fisiológica única⁽¹⁰⁾; la barrera hematoencefálica (BHE), que contribuye a la separación de la sangre con los tejidos neurales y el líquido intersticial cerebral^(10,11).

Los componentes de la BHE incluyen: 1) endotelio y su membrana basal, unidas por proteínas de unión estrecha entre células, con mecanismos de transporte específicos; 2) astrocitos, que con sus prolongaciones (“procesos o pies vasculares”), rodean al endotelio; 3) pericitos, y 4) monocitos/macrófagos perivascuales, situados en el espacio formado entre las células endoteliales y el tejido, ejecutando funciones inmunes^(10,11). El contacto íntimo entre neuronas, astrocitos, microglía, pericitos y vasos sanguíneos, y las interacciones funcionales y la señalización entre ellos, forman una unidad funcional dinámica, conocida como unidad neurovascular⁽¹⁰⁻¹²⁾.

El componente luminal interno de la BHE es el endotelio, este recubre los capilares cerebrales, exhibe un mayor número mitocondrias, baja cantidad de vesículas pinocíticas y alta densidad de uniones estrechas entre células adyacentes formada por proteínas transmembrana (Ej: ocludina y claudinas) y proteínas accesorias citoplasmáticas (Ej.: zónula occludens-1, -2 y -3, y cingulina), estas características aumentan la permeabilidad molecular selectiva de la BHE.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Los astrocitos desempeñan funciones importantes en su mantenimiento, y en la homeostasis de la concentración extracelular de transmisores, metabolitos, iones y agua.⁽¹⁰⁻¹²⁾

La BHE es permeable a O₂ y al CO₂ y a otras moléculas gaseosas. Las sustancias liposolubles pueden pasar a través de ella, por difusión. La transferencia de algunas moléculas está regulada por proteínas que facilitan y/o el transporte de moléculas al interior de las células a través de las membranas lipídicas.^(12, 13) La BHE regula el reclutamiento y la entrada de leucocitos (monocitos y macrófagos) al SNC, modulando así funciones inmunitarias. La fijación y el rodamiento de los leucocitos implican moléculas de adhesión (integrinas VLA-4) en su superficie; en la adhesión y/o migración participan moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y PECAM-1) en la superficie endotelial⁽¹⁴⁾.

Mecanismo “caballo de Troya”: Implica el paso de microorganismos a través de la BHE mediante la transmigración dentro de fagocitos infectados⁽¹⁵⁾, ha sido detectado en infecciones por *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, entre otros. Estos microorganismos son patógenos intracelulares que infectan células fagocíticas (polimorfonucleares neutrófilos, monocitos y macrófagos) y se valen de la capacidad de fijación, adhesión y migración transendotelial de esos glóbulos blancos, para cruzar la BHE (Figura 1).^(6, 15)

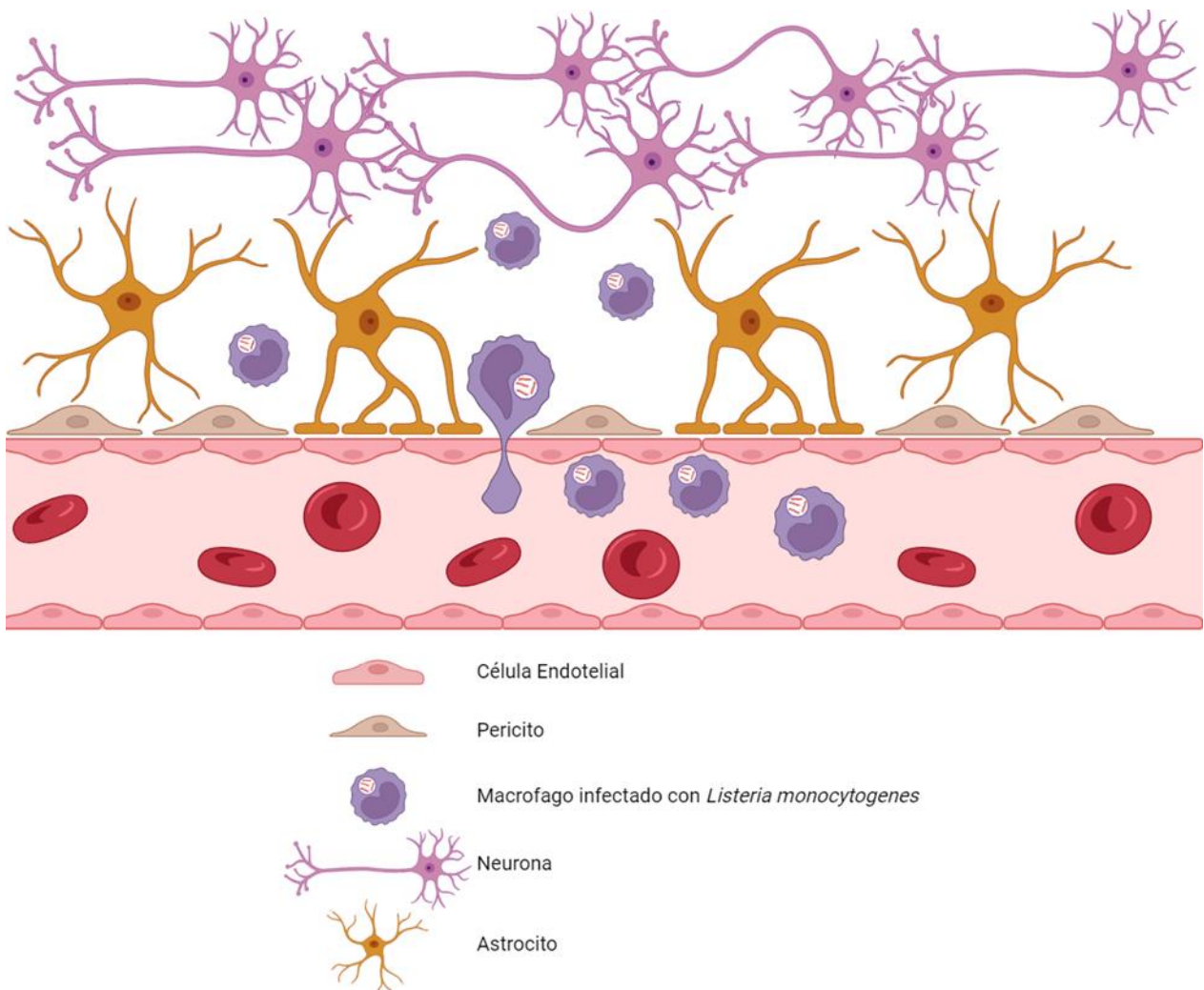


FIGURA 1.

Barrera hematoencefálica formada por células endoteliales, astrocitos, pericitos y monocitos/macrófagos perivasculariales. El mecanismo de “caballo de Troya” implica la transmigración de macrófagos infectados por *Listeria monocytogenes* a través de la barrera hematoencefálica. Elaborado en <https://app.biorender.com/>

Listeria monocytogenes y “caballo de Troya”: La *Listeria monocytogenes* es una bacteria grampositiva corta, flagelar e intracelular, la mayoría de infecciones por su causa, se transmiten por alimentos contaminados (carne, leche, quesos blandos y productos lácteos); puede causar enfermedades graves como meningitis, encefalitis, septicemia, aborto e incluso la muerte.⁽¹⁶⁾; tiene la capacidad de inducir su internalización en células fagocíticas (monocitos/macrófagos) y no fagocíticas (células endoteliales)⁽¹⁶⁾; mediante diversos, uno de ellos (ampliamente estudiado) involucra proteínas de la familia Internalin, Internalin A (InlA) y Internalin B (InlB).⁽¹⁷⁾

La *Listeria monocytogenes* atraviesa la mucosa intestinal, invadiendo los enterocitos, posteriormente llega al hígado y al bazo, por vía linfática y/o sanguínea, donde son internalizadas por los macrófagos esplénicos y hepáticos.^(16, 17) Invade a los enterocitos mediante la interacción InlA con la cadherina epitelial (E-cadherina) del enterocito, lo que lleva a la internalización bacteriana dentro de una vacuola unida a una membrana. La InlB se une a un receptor de tirosina quinasa (c-Met) y al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), promoviendo la internalización bacteriana.^(17, 18, 19)

Las células fagocíticas reconocen las lipoproteínas de la *Listeria monocytogenes* mediante los receptores tipo Toll (TLR) 2 en su superficie, la flagelina es reconocida por los TLR5. En el citosol, los receptores tipo NOD (NOD) 1 y 2 detectan fragmentos de peptidoglicano. Estos receptores activan vías de señalización que conducen a la activación de factores de transcripción como NF- κ B, que conlleva a la regulación positiva de genes proinflamatorios como TNF α , IL-8 y pro-IL-1 β , o tipo IFN.⁽¹⁸⁾

Dentro del fagosoma se genera la disminución del pH, esto activa la toxina formadora de poros listeriolisina O (LLO) y enzimas fosfolipasas, se destruye así la membrana del fagosoma, y la bacteria escapa al citosol, sitio en el cual se replica.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ A medida que aumenta el número de bacterias, la expresión de RhoA GTPasas se eleva significativamente, esta promueve la fagocitosis por macrófagos y regula la expresión de IL-1 α y TNF- α mediante las vías de señalización de NF- κ B. También aumenta la expresión de RhoB, que promueve la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF- α mediante la activación de NF- κ B mediada por los TLR.⁽¹⁶⁾ Situada dentro de los macrófagos, la *Listeria monocytogenes*, evita los efectos de los antibióticos y utiliza los macrófagos para cruzar la BHE, mediante el mecanismo de “caballo de Troya” que depende, principalmente, de la migración, adhesión y transmigración de los fagocitos por el endotelio de la BHE.⁽¹⁶⁾

Las citoquinas proinflamatorias desempeñan un papel clave en la migración celular, por ende, en el modelo de “caballo de Troya”⁽¹⁶⁾. El endotelio sufre cambios moleculares, los cuales son inducidos por las citoquinas proinflamatorias, incluidas IL-1 β , TNF α e IL-6, estos cambios conducen a interacciones específicas con macrófagos que median su entrada al cerebro.⁽²⁰⁾ Los macrófagos infectados con *Listeria monocytogenes* circulan por vía sanguínea e interactúan con el endotelio de la BHE.⁽¹⁷⁾

El tráfico de macrófagos requiere adhesión y transmigración a través del endotelio de la BHE, este proceso consta de los pasos: rodamiento, activación, adhesión y la transmigración transcelular (21). El rodamiento está mediado por L-selectina, P-selectina y E-selectina, que interactúan con el ligando 1 de la glicoproteína de selectina P (PSGL1). La L-selectina se expresa en la superficie de los macrófagos, mientras que la E-selectina y la P-selectina se expresan en células endoteliales después de la estimulación con citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1). La PSGL1 se expresa tanto en los macrófagos como en las células endoteliales. La unión de PSGL1 a las selectinas permite la interacción macrófago-endotelio.^(21, 22)

Las quimiocinas como el CCL2, CCL3, CCL4 y CCL5, pueden regular distintas integrinas, una vez el macrófago las reconoce, estas activan vías de señalización que permiten modificar las integrinas, como la LFA-1 y la VLA-4, a sus formas de alta afinidad. Esta forma de alta afinidad le permite adherirse a firmemente a la superficie del endotelio, mediante la interacción con las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, respectivamente.^(21, 22) La transmigración de macrófagos a través de BHE implica la penetración del endoteliales y su membrana basal asociada, de los pericitos y astrocitos. Los pseudópodos

de membrana de los macrófagos se proyectan hacia el cuerpo de las células endoteliales y las uniones de las células endoteliales, proceso mediado por interacción y unión de la molécula de adhesión ICAM1, de la célula endotelial con el antígeno de macrófago 1 (MAC1).^(21 - 23)

La interacción del ICAM1 genera en la célula endotelial un aumento de Ca²⁺ intracelular, la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la GTPasa homóloga de RAS (RHO), estas pueden activar la quinasa de cadena ligera de miosina, generando contracción de las células endoteliales y de esta manera la apertura interendotelial, promoviendo así la transmigración de los macrófagos a través del endotelio⁽²¹⁾; que adicionalmente, induce: a) la expresión de proteasas que pueden facilitar el movimiento de los macrófagos a través de la pared del vaso; b) la liberación de cadherina endotelial vascular expresada en el endotelio (VE-Cadherina), facilitada por compartimentos de la membrana celular que contienen moléculas de adhesión de plaquetas/células endoteliales 1 (PECAM-1)^(21 - 23). Al atravesar la BHE, los macrófagos infectados penetran al parénquima cerebral, generándose meningitis bacteriana por *Listeria monocytogenes*.^(6, 17)

CONCLUSIONES

Las células endoteliales basal, los astrocitos, pericitos, y monocitos/macrófagos perivasculares constituyen la barrera hematoencefálica, la cual cumple numerosas funciones, entre las cuales destaca la modulación del sistema inmune, mediante el reclutamiento de células fagocíticas al sistema nervioso.

La *Listeria monocytogenes* infecta macrófagos, y valiéndose de su capacidad de fijación, adhesión y migración transendotelial, a través de las interacciones de moléculas entre los macrófagos y las células endoteliales, cruza la barrera hematoencefálica, cual “caballo de Troya”, y así llegar hasta el sistema nervioso central, ocasionando infecciones graves y potencialmente mortales.

REFERENCIAS

1. Le Govic Y, Demey B, Cassereau J, Bahn YS, Papon N. Pathogens infecting the central nervous system. PLoS Pathog. 2022; 18(2): e1010234.
2. Subbarao S, Ribeiro S, Campbell H, Okike I, Ramsay ME, Ladhani SN. Trends in laboratory-confirmed bacterial meningitis (2012-2019): national observational study, England. Lancet Reg Health Eur. 2023; 32: 100692.
3. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021; 73(5): e1099- e1107.
4. Hasbun R. Progress and Challenges in Bacterial Meningitis: A Review. JAMA. 2022; 328(21): 2147-2154.
5. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. J Pediatr (Rio J). 2020; 96(Suppl 1): 12-19.
6. Santiago FH, Onken MD, Cooper JA, Klein RS, Doering TL. Trojan Horse Transit Contributes to Blood-Brain Barrier Crossing of a Eukaryotic Pathogen. mBio. 2017; 8(1): e02183-16.
7. Echezuría L, León R, Rodríguez E, Rísquez A. Epidemiología de la meningitis en Venezuela 2010. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2010; 73(4): 29-36.
8. Li Z, Bruno VM, Kim KS. Central Nervous System-Infecting Pathogens Escherichia coli and Cryptococcus neoformans Exploit the Host Pdlm2 for Intracellular Traversal and Exocytosis in the Blood-Brain Barrier. Infect Immun. 2021; 89(10): e0012821.
9. Julian J, Robiatul A, Sri W. Biomolecular activity of Cryptococcus during Cryptocicisus: A review of molecular intereactions of Cryptococcus with human immune system and Blod-Brain-Barriet. Afr J Infect Dis. 2023; 18(1):11-22.

10. Kaya M, Ahishali B. Basic physiology of the blood-brain barrier in health and disease: a brief overview. *Tissue Barriers*. 2021; 9(1):1840913.
11. Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8(1): 217.
12. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*. 2020; 17(1): 69.
13. Zhao Y, Gan L, Ren L, Lin Y, Ma C, Lin X. Factors influencing the blood-brain barrier permeability. *Brain Res*. 2022; 1788: 147937.
14. Marchetti L, Engelhardt B. Immune cell trafficking across the blood-brain barrier in the absence and presence of neuroinflammation. *Vasc Biol*. 2020; 2(1): H1-H18.
15. Kim KS. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6(8): 625-634.
16. Shahid AD, Lu Y, Iqbal MA, Lin L, Huang S, Jiang X, Chen S. *Listeria monocytogenes* crosses blood brain barrier through Rho GTPases induced migration of macrophages and inflammatory interleukin expression. *Microb Pathog*. 2021; 159: 105143.
17. Sibanda T, Buys EM. *Listeria monocytogenes* Pathogenesis: The Role of Stress Adaptation. *Microorganisms*. 2022; 10(8): 1522.
18. Eitel J, Suttrop N, Opitz B. Innate immune recognition and inflammasome activation in *Listeria monocytogenes* infection. *Front Microbiol*. 2011; 1: 149.
19. Shen Y, Naujokas M, Park M, Ireton K. InIB-dependent internalization of *Listeria* is mediated by the Met receptor tyrosine kinase. *Cell*. 2000; 103(3): 501-510.
20. Galea I. The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cell Mol Immunol*. 2021; (11): 2489-2501.
21. Ivan DC, Walthert S, Locatelli G. Monocyte recruitment to the inflamed central nervous system: migration pathways and distinct functional polarization. *BioRxiv*. (2020): 2020-04.
22. Denes A, Hansen CE, Oezorhan U, Figuerola S, de Vries HE, Sorokin L, et al. Endothelial cells and macrophages as allies in the healthy and diseased brain. *Acta Neuropathol*. 2024; 147(1): 38.
23. Qiu YM, Zhang CL, Chen AQ, Wang HL, Zhou YF, Li YN, Hu B. Immune Cells in the BBB Disruption After Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy? *Front Immunol*. 2021; 12: 678744.