



## EDITORIAL

### Maternal immunity, a way to confer protection against enteropathogenic *Escherichia coli*<sup>☆,☆☆</sup>



### Imunidade materna, uma forma de conferir proteção contra *Escherichia coli* enteropatogênica

Alfredo G. Torres<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> University of Texas Medical Branch, Department of Pathology, Galveston, Estados Unidos

<sup>b</sup> University of Texas Medical Branch, Department of Microbiology and Immunology, Galveston, Estados Unidos

As doenças diarreicas causadas por *Escherichia coli* continuam importantes causas de morbidez e mortalidade em todo o mundo; as crianças nos países em desenvolvimento são principalmente acometidas por doenças diarreicas, ao passo que nos países desenvolvidos as crianças e os adultos são igualmente acometidos.<sup>1</sup> Pelo menos seis diferentes patovares de *E. coli* foram associados a doença diarreica e cada uma delas usa diferentes fatores de virulência para subverter as funções celulares do hospedeiro e potencializar sua virulência, o que resulta em manifestações clínicas distintas.<sup>2,3</sup> Um dos patovares diarreicos mais antigos e mais bem caracterizados é a *E. coli* enteropatogênica (EPEC), isolada em um grupo, causa diarreia aquosa persistente em crianças de todo o mundo.<sup>4</sup> As EPECs isoladas pertencem a um número limitado de sorotipos O:H e sabemos que elas transportam o *Locus of Enterocyte Effacement* (LEE), uma região que codifica várias proteínas que mediam a interação com as células do hospedeiro e as informações

de uma lesão distinta conhecida como *attaching and effacing* (A/E).<sup>2</sup> Além disso, as cepas de EPEC podem conter um plasmídeo de virulência chamado de fator de aderência de EPEC (EAF), pois ele codifica os produtos genéticos envolvidos na síntese e montagem do pilus formador de feixes (*bfp*) tipo IV e também não tem os genes que codificam a produção de toxina Shiga (*stx*).<sup>2</sup> O plasmídeo pEAF é usado para subclassificar essas cepas em EPEC típica (tEPEC; aquelas que são LEE+/stx–/bfp+) e EPEC atípica (aEPEC; aquelas que são LEE+/stx–/bfp–).<sup>5,6</sup> Em contrapartida, o patovar relacionado de *E. coli* enteri-hemorrágica (EHEC) tem o genótipo LEE+/stx+/bfp– e a produção da toxina Stx está associada a complicações sistêmicas adicionais.<sup>2</sup>

Até hoje, a EPEC continua a ser responsável por 5-10% da diarreia pediátrica em países em desenvolvimento; contudo, relata-se que a frequência de infecções por EPEC (principalmente tEPEC) reduz com a idade, resulta em adultos que raramente sofrem de episódios de tEPEC.<sup>5,7</sup> Curiosamente, os episódios diarreicos agudos infantis causados por tEPEC têm caído ao longo dos anos em muitos países, inclusive da América Latina e Europa.<sup>4,8</sup> Além disso, um grande estudo conduzido em vários países na África e Ásia pela rede do Estudo Multicêntrico Entérico Global (GEMS) demonstrou que as cepas de tEPEC não estavam entre os principais patógenos causadores de diarreia moderada e grave aguda nessas regiões geográficas.<sup>9</sup> Contudo, a infecção por tEPEC parece estar associada a um aumento de 2,8 vezes no risco de

DOIs se referem aos artigos:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.05.002>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.12.005>

☆ Como citar este artigo: Torres AG. Maternal immunity, a way to confer protection against enteropathogenic *Escherichia coli*. J Pediatr (Rio J). 2017;93:548–50.

☆☆ Ver artigo de Altman et al. nas páginas 568–75.

E-mail: [altorres@utmb.edu](mailto:altorres@utmb.edu)

óbito entre neonatos de até 11 meses.<sup>9</sup> Em contrapartida, a aEPEC continua a ser isolada em países em desenvolvimento e desenvolvidos e, em alguns países, ela ultrapassou as infecções por tEPEC.<sup>4,10</sup> Em alguns estudos de países em desenvolvimento, foi demonstrado que os isolados de aEPEC foram responsáveis por 78% de todos os casos de EPEC em crianças com menos de cinco anos.<sup>7</sup> Independentemente do fato de a tEPEC ou a aEPEC serem responsáveis pelos episódios diarreicos ou pela distribuição geográfica dos isolados, é claramente evidente que os isolados de EPEC ainda estão entre os patógenos mais importantes que causam diarreia<sup>5,6,10</sup> e, portanto, há a necessidade de intervenção terapêutica para reduzir o número de casos em todo o mundo.

A forma mais efetiva de proteger os neonatos de infecção por EPEC deve ser por meio de anticorpos por imunização ativa ou passiva. Vários estudos sugeriram fortemente que a amamentação pode conseguir proteger os neonatos contra EPEC, devido à presença de anticorpos direcionados a fatores de virulência EPEC específicos.<sup>11,12,13,14,15</sup> Houve vários relatos de anticorpos contra vários fatores de virulência EPEC segregados ou localizados na superfície, inclusive aqueles codificados na ilha de patogenicidade LEE ou no plasmídeo de virulência pEAF, que podem ligar esses fatores e possivelmente bloquear a colonização bacteriana.<sup>2,5,11,12,13,14,15</sup> Dessas proteínas imunogênicas, um importante fator de virulência é a intimina, a principal adesina membranar EPEC e EHEC codificada pelo gene *eae* na ilha de patogenicidade LEE.<sup>2</sup> Vários diferentes tipos de intiminas foram relatadas com base nos polimorfismos em sua região C-terminal (conhecida como Int280) e as encontradas com mais frequência são os tipos  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .<sup>2,15</sup> A distribuição dessas proteínas intiminas está associada a diferentes linhagens evolucionárias de EPEC e EHEC, a intimina  $\alpha$  é encontrada na linhagem EPEC, conhecida como EPEC-1; a intimina  $\beta$  é distribuída entre patógenos humanos e animais, inclusive a EPEC-2, EHEC-2 e *Citrobacter rodentium*; ao passo que a intimina  $\gamma$  está associada a EHEC O157:H7 e cepas de aEPEC.<sup>8</sup> Mostrou-se anteriormente que as imunoglobulinas humanas (por exemplo, IgA secretora) do leite materno pode inibir a aderência localizada de EPEC a células cultivadas *in vitro* e que essas imunoglobulinas também conseguem reconhecer diferentes proteínas intiminas.<sup>11,12,13,14,15</sup>

Estudos epidemiológicos no Brasil<sup>16</sup> elucidaram um mapa da distribuição dos patógenos de EPEC, confirmaram a prevalência do isolamento da *E. coli* e reforçaram o fato de que as cepas de aEPEC substituíram a tEPEC como a subclasse de EPEC mais prevalente associada a uma doença humana nesse país.<sup>17</sup> Curiosamente, foi demonstrada a aquisição precoce de anticorpos contra intimina por crianças brasileiras saudáveis que vivem em áreas endêmicas,<sup>14</sup> sugere que esses anticorpos podem ser responsáveis pela proteção contra patógeno. Além disso, foi constatado que os anticorpos séricos IgG e secretores IgA são reativos a regiões conservadas e variáveis das intiminas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  e também foi demonstrada a reatividade cruzada entre anticorpos anti-intimina.<sup>15</sup> Esses estudos sugerem uma correlação entre a concentração dos anticorpos no soro e no colostro e a provável proteção elucidada em crianças que recebem esses anticorpos por meio da amamentação. Além disso, a reatividade cruzada dos anticorpos com diferentes intiminas sugere que a proteção

contra diferentes *E. coli* que produzem A/E (por exemplo, EPEC ou EHEC) pode ser atingida.<sup>15</sup>

Em um estudo recente publicado no *Jornal de Pediatria*, Altman et al. investigaram a transferência de anticorpos anti-intimina maternos de mães brasileiras saudáveis para seus recém-nascidos por meio da placenta e do colostro e encontraram variabilidade nas concentrações desses anticorpos.<sup>18</sup> Os anticorpos apresentaram diferente reatividade a diferentes tipos de intiminas, bem como a diferentes regiões (conservadas e variáveis) das intiminas  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$ . Curiosamente, os investigadores constataram que os anticorpos séricos de IgG, reativos a todos os subtipos de intiminas, foram passados para os recém-nascidos e que as concentrações de anticorpos variaram a depender da região estrutural da proteína intimina testada (conservada em comparação a variável).<sup>18</sup> Este estudo tem implicações significativas para o desenvolvimento de um possível tratamento, pois, além de demonstrar que os anticorpos anti-intimina podem ser passados de mães para recém-nascidos por meio da placenta, reforça a importância da proteção imune passiva contra *E. coli* patogênica, abre as portas para o desenvolvimento de outras abordagens de imunização para combater efetivamente esses patógenos.

Como a EPEC e outra *E. coli* produtora de A/E exigiu vários fatores de virulência para causar doença além da proteína intimina, pode ser viável propor o desenvolvimento de uma vacina que vise a vários epitopos antigênicos de EPEC/EHEC e administrada em gestantes. Caso os anticorpos maternos sejam gerados contra diferentes antígenos de *E. coli* e eles possam ser passados para os recém-nascidos, então esse tipo de vacina deve ser a próxima prioridade para combater a doença diarreica pediátrica.<sup>10</sup> No passado, a EPEC também foi alvo no desenvolvimento de leite bovino imune.<sup>19</sup> Os esforços iniciais que usaram um concentrado de imunoglobulina de leite com anticorpos em diferentes cepas de EPEC, preparadas pela hiperimunização de vacas prenhas, e usado para tratar neonatos com gastroenterite resultou em mais de 80% de crianças com teste negativo em suas fezes para diferentes isolados de EPEC.<sup>19</sup> Essa abordagem, bem como o estudo de Altman et al.,<sup>18</sup> fornece uma comprovação de que o tratamento com anticorpos específicos encontrados no leite deve ser explorado mais profundamente como uma forma efetiva de eliminar ou prevenir a colonização por EPEC do intestino.

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Torres AG. *Escherichia coli* in the Americas. Cham: Springer International Publishing; 2016.
2. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:123–40.
3. Kalita A, Hu J, Torres AG. Recent advances in adherence and invasion of pathogenic *Escherichia coli*. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:459–64.
4. Hu J, Torres AG. Enteropathogenic *Escherichia coli*: foe or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:729–34.
5. Scaletsky IC, Fagundes-Neto U. Typical enteropathogenic *Escherichia coli*. In: Torres AG, editor. *Escherichia coli* in the

- Americas. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 59–76.
6. Gomes TA, Yamamoto D, Vieira MA, Hernandez RT. Atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. In: Torres AG, editor. *Escherichia coli* in the Americas. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 77–96.
  7. Ochoa TJ, Barletta F, Contreras C, Mercado E. New insights into the epidemiology of enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102:852–6.
  8. Trabulsi LR, Keller R, Tardelli Gomes TA. Typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:508–13.
  9. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;382:209–22.
  10. Ochoa TJ, Contreras CA. Enteropathogenic *Escherichia coli* infection in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24:478–83.
  11. Manjarrez-Hernandez HA, Gavilanes-Parra S, Chavez-Berrocál E, Navarro-Ocaña A, Cravioto A. Antigen detection in enteropathogenic *Escherichia coli* using secretory immunoglobulin A antibodies isolated from human breast milk. *Infect Immun*. 2000;68:5030–6.
  12. Gavilanes-Parra S, Mendoza-Hernández G, Chávez-Berrocál ME, Girón JA, Orozco-Hoyuela G, Manjarrez-Hernández A. Identification of secretory immunoglobulin A antibody targets from human milk in cultured cells infected with enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC). *Microb Pathog*. 2013;64:48–56.
  13. Carbonare SB, Silva ML, Palmeira P, Carneiro-Sampaio MM. Human colostrum IgA antibodies reacting to enteropathogenic *Escherichia coli* antigens and their persistence in the faeces of a breastfed infant. *J Diarrhoeal Dis Res*. 1997;15: 53–8.
  14. Carbonare CB, Carbonare SB, Carneiro-Sampaio MM. Early acquisition of serum and saliva antibodies reactive to enteropathogenic *Escherichia coli* virulence-associated proteins by infants living in an endemic area. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:222–8.
  15. Zapata-Quintanilla LB, Tino-De-Franco M, Nuñez SP, Carbonare CB, Vulcano AB, Carbonare SB. Seric and secretory antibodies reactive to alpha, beta and gamma intimins of *Escherichia coli* in healthy Brazilian adults. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;57:32–9.
  16. Guth BE, Picheth CF, Gomes TA. *Escherichia coli* situation in Brazil. In: Torres AG, editor. *Pathogenic Escherichia coli* in Latin America. Sharjah, United Arab Emirates: Betham Science Publishers Ltd; 2010. p. 162–78.
  17. Torres AG. *Escherichia coli* diseases in Latin America – A 'One Health' multidisciplinary approach. *Pathog Dis*. 2017;75.
  18. Altman SP, Tino-De-Franco M, Carbonare CB, Palmeira P, Carbonare SB. Placental and colostrum transfer of antibodies reactive with enteropathogenic *Escherichia coli* intimins  $\alpha$ ,  $\beta$ , or  $\gamma$ . *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:568–75.
  19. Mietens C, Keinhorst H, Hilpert H, Gerber H, Amster H, Pahud JJ. Treatment of infantile *E. coli* gastroenteritis with specific bovine anti-*E. coli* milk immunoglobulins. *Eur J Pediatr*. 1979;132:239–52.