

Horizonte sanitario

ISSN (en línea): 2007-7459

Genes asociados a virulencia y patogenicidad de *Rickettsia rickettsii*: Una revisión sistemática

Genes associated with virulence and pathogenicity of Rickettsia rickettsii: A systematic review

Artículo de Revisión DOI: 10.19136/hs.a24.3.6066

Mei Lin Cortés Sánchez¹ 

Florinda Jiménez Vega² 

Angélica María Escárcega Ávila³ 

Correspondencia: Angélica María Escárcega Ávila. Dirección postal: Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Av. Plutarco Elías Calles 1210, Alfa, C.P. 32310 Juárez, Chihuahua México.
Correo electrónico: maria.escarcega@uacj.mx



Licencia CC-BY-NC-ND



¹ Maestra en Salud Pública. Estudiante del programa de Doctorado en Ciencias Químico Biológicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Chihuahua, México.

² Doctora en Ciencias Químico Biológicas. Profesora Investigadora del Departamento en Ciencias Químico-Biológicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

³ Doctora en Ciencias Agropecuarias, Profesora Investigadora del Departamento en Ciencias Veterinarias. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua, México.



Resumen

Objetivo: Revisión de literatura reciente y relacionada a la descripción de la función de genes asociados a virulencia y patogenicidad de la bacteria *Rickettsia rickettsii*.

Materiales y Métodos: La presente revisión sistemática fue realizada siguiendo los lineamientos de la guía PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas. La búsqueda de información se llevó a cabo en los buscadores Google académico y PubMed abarcando del periodo 2015 a 2025, empleando palabras claves, relacionadas al tema de interés, así como operadores booleanos.

Resultados: Se identificaron un total de 5,026 artículos, finalmente para la elaboración de este escrito se seleccionaron 50, de estos se obtuvo información relacionada con la relevancia de los genes asociados a virulencia (Adr 1 y 2, RARP2, RapL) y respecto a los genes asociados a patogenicidad de la bacteria se reportaron OmpA, OmpB, Sca 2 y 4, tlyA y C, pld, RLip y RickA, necesarios para la interacción, adhesión e invasión de las células, así como la evasión del sistema inmune.

Conclusiones: Las características genéticas de las diferentes cepas de *R. rickettsii* influyen considerablemente en los mecanismos de virulencia y patogenicidad, lo que repercute en la gravedad los cuadros clínicos que presentan los pacientes infectados.

Palabras Claves: *Rickettsia rickettsii*; Proteínas de membrana externa; Genes; Virulencia; Patogenicidad; Antígenos de superficie de membrana (Sca).

Abstract

Objective: To review recent literature on the function of genes associated with virulence and pathogenicity in *Rickettsia rickettsii*.

Materials and Methods: This systematic review followed the PRISMA 2020 guidelines for systematic reviews. Searches were conducted in Google Scholar and PubMed (2015–2025) using keywords and Boolean operators related to the topic.

Results: A total of 5,026 articles were identified. Ultimately, 50 were selected for the preparation of this review. From these, information was obtained regarding the relevance of virulence-associated genes (Adr1, Adr2, RARP2, RapL). Concerning genes associated with bacterial pathogenicity, OmpA, OmpB, Sca2, Sca4, tlyA, tlyC, pld, RLip, and RickA were reported. These genes are necessary for cell interaction, adhesion, and invasion, as well as immune system evasion.

Conclusions: *Rickettsia rickettsii* is a pathogen of public health importance globally and in Mexico. Therefore, key bacterial genes such as Sca2, Sca4, tlyA, tlyC, RARP2, RapL, Adr1, Adr2, pld, OmpA, and OmpB that influence host interaction and immune evasion were analyzed. However, the strains present in Mexico still require in depth study, and strategies for the prevention, control, and treatment of the disease need to be improved.

Keywords. *Rickettsia rickettsii*; outer membrane proteins; genes; virulence; pathogenicity; surface cell antigens (Sca).

• Fecha de recibido: 10 de julio de 2025 • Fecha de aceptado: 16 de octubre de 2025 •
Fecha de publicación: 24 octubre de 2025

Introducción

Las rickettsiosis son un grupo de enfermedades zoonóticas, que son ocasionadas por bacterias intracelulares de la familia Rickettsiaceae, en dicha familia se incluyen los géneros *Rickettsia sp.*, *Ehrlichia sp.* y *Bartonella sp.*, las cuales pueden causar enfermedades con un cuadro clínico similar y que son transmitidas a través de vectores como garrapatas, piojos o pulgas¹.

El género *Rickettsia* está constituido por diferentes especies de bacterias Gram negativas, aerobias, del phylum proteobacteria, subclase Alpha 1, del orden rickettsiales, con morfología de cocobacilos de 0.3 a 1 µm². Son bacterias intracelulares obligadas que solo pueden vivir en el citoplasma de las células eucariotas que infectan^{2,3}, ya que de ellas logran obtener los metabolitos que por sí misma la bacteria no puede sintetizar⁴.

Dentro de este género, se encuentra *Rickettsia rickettsii*, agente causal de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR), una enfermedad de alto impacto en la salud humana y animal⁴, presentando una letalidad de entre el 30 al 60% en pacientes que no reciben tratamiento en la fase temprana de la enfermedad⁵ y con un aumento en el número de casos reportados de aproximadamente el 52.4% en áreas endémicas de la enfermedad como México, Brasil, Colombia y Estados Unidos^{6,7,8,9}.

La patogenia de la FMMR se caracteriza por una vasculitis de pequeños vasos debido a la infección directa de las células endoteliales, lo que resulta en varios focos de vasculitis multisistémica⁴ y según la distribución de las rickettsias se puede producir neumonitis intersticial, miopericarditis, lesiones cutáneas, meningitis linfocitaria, daño hepático, renal, gastrointestinal y la muerte^{1,10}.

En torno a la gravedad de la enfermedad que desarrolla el paciente e incluso la defunción por FMMR, se ha logrado identificar la asociación a diversas cepas en Estados Unidos y Brasil, las cuales difieren en su virulencia y patogenicidad, lo cual se atribuye a la ausencia, presencia o regulación de diversos genes^{11,12,13}. Dada la importancia de conocer estos mecanismos se propone como objetivo describir a través de una revisión de literatura los genes asociados a la virulencia y patogenicidad de dicha bacteria.

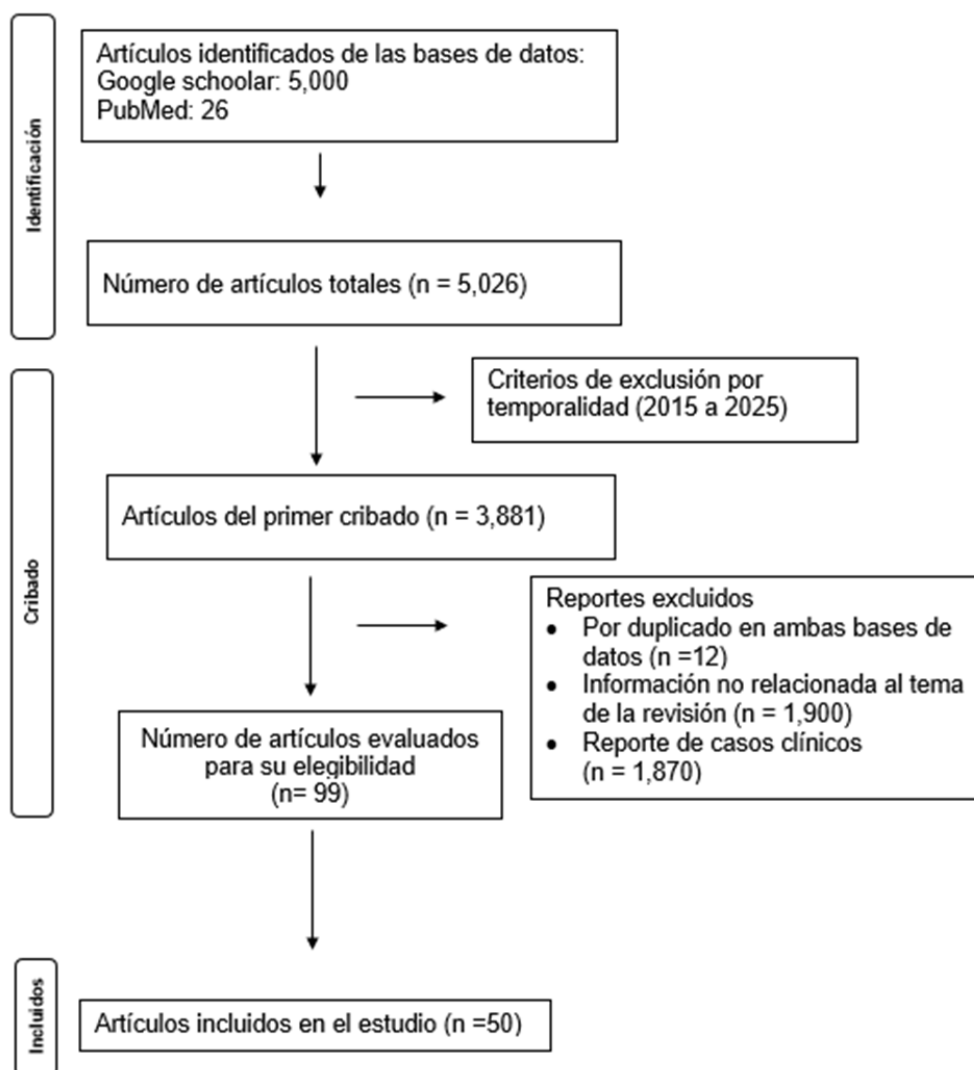
Materiales y Métodos

Para la elaboración de la presente revisión sistemática, se siguieron los lineamientos y criterios de la guía PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas¹⁴. La búsqueda de la información se llevó a cabo en las bases de datos Google académico y PubMed, incluyendo artículos publicados de 2015 a 2025 y se implementaron palabras clave “virulence” o “virulencia”, “pathogenicity” o “patogenicidad”, “genes”, “proteínas de membrana externa”, “outer membrane proteins”, “antígenos de superficie de membrana”, “Surface cell antigen (Sca)” y “*Rickettsia rickettsii*”, utilizando los operadores booleanos AND y OR.



Como criterios de inclusión se aplicaron que la literatura fuese publicada dentro de las fechas previamente mencionadas, fuesen “open access”, “free full text”, escritos en inglés o español, se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas y tesis académicas que contuvieran información relacionada a la bacteria *R. rickettsii* y de los genes a los cuales se asocia la virulencia y patogenicidad, sin importar ubicación geográfica donde fue llevada a cabo la investigación y como criterios de exclusión se aplicó eliminar textos que estuvieran fuera del período establecido, contuvieran información no relacionada a la especie *Rickettsia* y *R. rickettsii* y reporte de casos clínicos (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda de información y selección PRISMA



Fuente: Elaboración propia.

Resultados

De las bases de datos consultadas, se obtuvieron en total 5,026 artículos en la base de datos en Google académico un total de 5000, mientras que en la base de datos de PubMed se encontraron 26 resultados. De todos estos resultados obtenidos se descartaron aquellos artículos repetidos en las dos bases de datos, así como fuera de la temporalidad indicada, por lo cual el resultado de los artículos elegibles fue de 99. Finalmente, se evaluaron completamente y se utilizaron 50 artículos para la síntesis de esta revisión, ya que en dichos artículos se hablaba de investigaciones relacionadas con *Rickettsia*, *R. rickettsii*, la FMMR y los genes asociados a virulencia y patogenicidad.

Las rickettsiosis son enfermedades febriles que afectan a cualquier individuo, independientemente de la edad y el estado del sistema inmunológico³. En la FMMR, las células blanco de la bacteria son las células endoteliales, que forman los vasos sanguíneos de los mamíferos. Estas células regulan la permeabilidad vascular e intercambio de solutos, hemostasia, tono vascular, inflamación e incluso la angiogénesis¹, por ende, al verse afectadas las células, se presentan signos clínicos como rash maculopapular, debido al daño vascular y la inflamación, que en casos severos puede progresar a necrosis y gangrena de las extremidades, lo cual puede requerir intervención quirúrgica. Sin embargo, las lesiones maculopapulares pueden estar ausente en al menos el 15% de los pacientes afectados^{15,16}.

Se ha reportado que al ser bacterias intracelulares su genoma ha presentado modificaciones tendiendo a reducirse, ya que al obtener diversos nutrientes de la célula huésped, se ha observado la eliminación de diversos genes relacionados a rutas metabólicas¹⁷ y al momento pese a que no se tiene una comprensión completa respecto a los procesos evolutivos de estas bacterias, los análisis comparativos y de secuenciación del genoma completo sugieren que el aumento de la patogenicidad de las *Rickettsias* no está asociado con la adquisición de nuevos genes de virulencia, sino a la regulación genética eficiente y reducida en especies virulentas de la misma^{18,19}.

Recientemente el análisis molecular de las bacterias rickettsiales, se enfoca a los genes involucrados en la virulencia y patogenicidad, con el fin de evaluar las diferencias moleculares entre cepas, la interacción del patógeno con el huésped, los cuadros clínicos que generan e incluso el desarrollo de nuevos tratamientos efectivos para el control de dichas enfermedades²⁰.

En *R. rickettsii*, la infección se inicia por la presencia de proteínas de superficie de membrana y proteínas secretoras que llegan a la célula huésped mediante el Sistema de Secreción Tipo I, IV y V (T1SS, T4SS Y T5SS). Estos mecanismos moleculares permiten a la bacteria modificar la respuesta del sistema inmune, evitar la apoptosis celular, remodelar el citoesqueleto e incluso controlar la epigenética de la célula huésped^{21,22}.



1. Patogenia de las rickettsiosis

La bacteria ingresa al hospedero a través de la saliva infectada de la garrapata. Una vez dentro infecta, directamente las células endoteliales de los pequeños vasos sanguíneos, lo que genera un infiltrado linfohistiocitario perivascular, daño celular y falla multiorgánica²³.

En la patogenia, las proteínas de membrana externa (PME) de las bacterias interactúan con las células del huésped, siendo estas cruciales para la adhesión de las bacterias a las células, así como la estimulación y evasión de la respuesta del sistema inmunológico^{23,24,25}. Al verse afectadas las células endoteliales, se da un aumento en la permeabilidad vascular, consecuentemente, esto incrementa la expresión de las prostaglandinas vasoactivas como la ciclooxygenasa 2 (COX-2)²⁴, lo que a su vez incrementa la producción de óxido nítrico, debido a los mediadores de la inflamación a nivel celular. Además, el deterioro y daño a las células endoteliales se agrava por el aumento de la actividad de la fosfolipasa, causado por el daño mecánico a la membrana durante la salida de las bacterias rickettsiales bajo propulsión de actina o peroxidación lipídica de la membrana celular⁹.

2. Adhesión e invasión de las células huésped

Para que las bacterias puedan entrar en contacto con las células endoteliales del huésped, inicialmente utiliza antígenos de superficie de membrana (Sca). Estas proteínas, que son sintetizadas y exportadas mediante los sistemas de secreción Sec (para proteínas no plegadas) y Tat (para proteínas plegadas), poseen dominios de unión de tipo barril- β que interactúan con receptores específicos en la superficie de la célula hospedera, como la Ku70 citoplasmática, desencadenando el proceso de endocitosis inducida por la bacteria.

Uno de los principales antígenos descritos en *R. rickettsii* es Sca0 u OmpA (Outer membrane protein A), codificada por el gen rOmpA. Esta proteína de membrana interactúa con receptores de la membrana extracelular, en este caso con el receptor de crecimiento de fibroblastos FGFR y la integrina $\alpha 2\beta 1$, permitiendo la unión e invasión de las células huésped^{25,29}. Por otro lado, Sca4, activa los sitios de adhesión focal asociados a la vinculina, lo que facilita su interacción y adhesión a las células blanco^{30,31}.

Una vez adherida la bacteria la superficie celular, intervienen Sca1, 2 y la proteína activadora del complejo Arp2/3 (RickA), como su nombre lo indica, activa dicho complejo para modificar el citoesqueleto celular y la bacteria logre ingresar a la célula por medio de un fagosoma^{3,19}, mientras tanto Sca5 u OmpB, en conjunto con las adhesinas 1 y 2 (Adr1 y Adr2) funcionan como ligandos e interactúan con el receptor la subunidad Ku70, de una proteína quinasa dependiente de ADN en la superficie de la célula huésped, facilitando la invasión celular^{29,30,31,32}. Adicionalmente, la lipasa de rickettsia (RLip) degrada los lípidos de la membrana celular por hidrólisis modificando la bicapa lipídica de la célula, exponiendo la fosfatidilserina, lo cual provoca que la bacteria sea internalizada por una vacuola de endocitosis³³.

3. Efectores membranolíticos

Una vez que la bacteria se encuentra dentro de las células, logra acceder al citosol gracias a la fosfolipasa D (Plid), que es codificada por el gen *pld*, así como otras fosfolipasas 1 y 2 (Pat 1 y 2) y las hemolisinas A y C (*tlyA* y *tlyC*), estas actúan como enzimas membranolíticas alterando las membranas fagosomales mediante su lisis promoviendo el acceso al citosol de la célula huésped^{34,35,36}. Otra de las funciones de RLip es degradar por hidrolisis la vacuola formada, lo que permite a la bacteria escapar y llegar al citosol, adaptarse, obtener nutrientes³³ y replicarse tras 8 horas por fisión binaria¹³.

4. Movimiento intracelular

Dado que *R. rickettsii* carece de flagelos, su movimiento depende del citoesqueleto de la célula huésped, utilizando la motilidad basada en actina. Este proceso se da por dos vías: 1) a través de RickA que imita la Proteína del Síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp), su función es la transducción de señales desde la membrana celular al citoesqueleto de actina y en conjunto con el complejo Arp2/3, regular la polimerización y nucleación de los filamentos de actina cortos y ramificados, mediando la motilidad en las primeras etapas de la infección^{37,38}. La segunda vía por la cual se da la motilidad mediada por actina, 2) vía Sca2 que tiene una función similar a la formina y conduce a la formación de largas y rectas colas de actina, principalmente en la fase tardía de la enfermedad, para que la bacteria pueda invadir células vecinas^{39, 40, 41}.

5. Invasión de nuevas células

En torno a la invasión de células sanas, Sca 4 se une a la vinculina y compite con α -catenina para inhibir su función, así como las interacciones entre los complejos de unión adherentes y la red de actomiosina en la célula huésped del patógeno y reducir la tensión intercelular para la propagación de una célula a otra⁴², lo cual le permite a la bacteria el acceso al citosol y evitar el sistema inmunológico humoral^{11,40,43} (Figura 2).

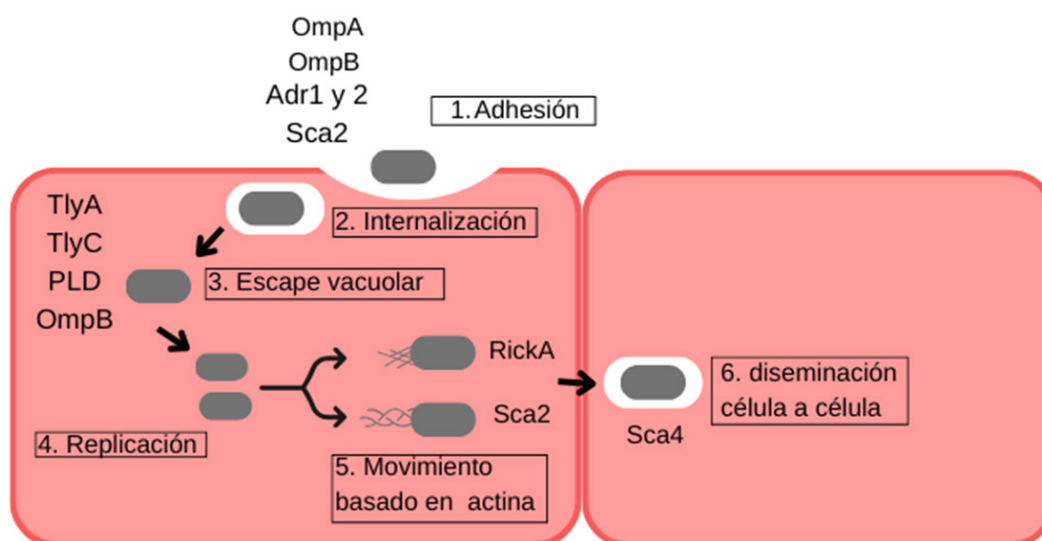
6. Evasión inmune por *R. rickettsii*

Adr1 y Adr2, no solo están involucradas en la adhesión de la bacteria a la célula, sino también a la resistencia sérica, ya que evaden la muerte de la bacteria asociada al sistema del complemento. Estas adhesinas interactúan con la vitronectina, la cual es una proteína que logra regular dicho sistema, lo cual es crucial para que la bacteria sobreviva en el exterior de la célula previo a que logre invadirla⁴⁴.

Una vez que la bacteria se encuentra en el citoplasma, la PME Sca5, juega un rol importante relacionado a la evasión de la autofagia por parte de la célula, gracias a la metilación de lisina, ya que bloquea la ubiquitinación de la superficie bacteriana y el reconocimiento por los adaptadores de autofagia del huésped^{29,30}.



Figura 2. Ciclo de vida intracelular de *R. rickettsii* en células endoteliales³⁰



Nota: Interacción de la bacteria con las células huésped. Inicialmente, *R. rickettsii* se adhiere a la membrana celular. Posteriormente, la bacteria escapa del fagosoma para iniciar su replicación intracelular y, finalmente, invade nuevas células huésped para continuar su ciclo infeccioso.

En las cepas de *R. rickettsii* en específico en la cepa Sheila Smith se ha descrito la proteína de repeticiones de anquirina rickettsial 2 (RARP-2), una cisteína proteasa secretada por el T4SS y que fragmenta la red trans-Golgi (TGN), evitando el transporte de lípidos y proteínas hacia la membrana plasmática, además induce la secreción de Interferón Beta y a través de RARP2, es capaz de evadir el sistema inmune del huésped, lo que contribuye a su virulencia^{45,46,47}. La lipoproteína RapL que funge como proteasa autotransportadora en las bacterias del grupo de la FMMR, induce la reducción de la síntesis de interferón Beta favoreciendo la supervivencia y replicación de las bacterias^{46,48}.

7. Virulencia de *R. rickettsii*

Evolutivamente las rickettsias han disminuido el tamaño de su genoma en torno a unos millones de pares de bases en promedio, lo cual se asocia a una mayor virulencia de las bacterias^{23,26}.

Se ha reportado que aproximadamente 48 horas post infección, la bacteria logra replicarse aproximadamente entre 30 a 50 veces en el citoplasma, lo cual genera un daño estructural en contraste con las bacterias del grupo de tifus epidémico que logra una replicación de hasta 100 bacterias en aproximadamente en 96 a 120 horas post infección²⁷, por consecuencia, se evidencia que los daños ocasionados por el patógeno ocurren en menor tiempo, acelerando la respuesta inflamatoria y la presencia de los signos clínicos en el paciente afectado (Tabla1).

Tabla 1. Genes asociados a virulencia y patogenicidad en *R. rickettsii*

Gen	Proteína	Función
rOmpA	OmpA	Interacción con la integrina FGFR y la integrina $\alpha 2\beta 1$, para la adhesión e invasión de la célula ^{25,29} .
rOmpB	OmpB	Interactúa con el receptor la subunidad Ku70 en la superficie de la célula lo que permite la invasión ²⁹ .
Adr1	Adhesina 1	Invasión de la célula huésped e interacción con la vitronectina para evadir el sistema del complemento ^{29,32}
Adr2	Adhesina 2	Invasión de la célula huésped e interacción con la vitronectina para evadir el sistema del complemento ^{29,32}
TlyA	Hemolisina A	Lisis de las membranas fagosomales actuando como enzimas membranólíticas dando acceso al citosol de la célula huésped ³⁵
TlyC	Hemolisina C	Lisis de las membranas fagosomales actuando como enzimas membranólíticas dando acceso al citosol de la célula huésped ³⁵
pId	Fosfolipasa D	Lisis de las membranas fagosomales actuando como enzimas membranólíticas dando acceso al citosol de la célula huésped ³³
RickA	Proteína activadora del complejo Arp2/3	Activa el complejo Arp2/3, el cual regula la polimerización y nucleación de filamentos de colas curvas y cortas actina ¹⁹
Sca2	Antígeno de superficie de membrana 2	Permite la formación de colas largas y rectas de actina para que la bacteria pueda invadir células vecinas ^{39,40,41}
Sca4	Antígeno de superficie de membrana 4	Se une a la vinculina y compite con α -catenina, para invadir nuevas células ⁴²
RARP-2	Proteína de Repetición de Anquirina de Rickettsia 2	Fragmenta la red TGN y permite la evasión del sistema inmune ^{45,46,47}
RapL	Peptidasa autotransportadora	Reduce la síntesis de interferón Beta favoreciendo la supervivencia y replicación de la bacteria ^{46,48}
RC1281	RLip	Degradación de lípidos de la pared celular para su internalización por la endocitosis por una vacuola, que también degrada para llegar al citosol ³⁶

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Es importante tener en consideración que las bacterias rickettsiales han tenido que adaptarse a diversas condiciones medioambientales, a los vectores artrópodos y huéspedes mamíferos por lo cual han reducido su genoma^{18,19} este oscila entre 0.8 a 2.5 Mb, lo cual en contraste con otras bacterias se considera reducido y de acuerdo a la literatura va de la mano a un incremento en su virulencia, ya que en la familia de las Rickettsias, *R. prowazekii*, agente causal del tifo epidémico, bacteria que en contraste con otras rickettsias tiene el genoma más pequeño, por lo cual carece de diversas rutas metabólicas sin embargo

posee genes que le permiten codificar toxinas, toxinas antitoxinas y responder ante la respuesta inmune del huésped¹⁸.

Al momento pese a que no se tiene una comprensión completa y clara respecto a los procesos evolutivos de estas bacterias intracelulares, los análisis comparativos y de secuenciación del genoma completo sugieren que el aumento de la patogenicidad de las *Rickettsias* no está asociado con la adquisición de nuevos genes de virulencia, sino que se correlaciona con una regulación genética eficiente y reducida en especies virulentas de la misma¹⁶.

Recientemente el análisis molecular de las bacterias y sus genes que se ven involucrados en la virulencia y patogenicidad han tomado una gran importancia con el fin de evaluar las diferencias entre cepas y los cuadros clínicos que generan, se han identificado, secuenciado y caracterizado varias cepas de *R. rickettsii* tales como la cepa Sheila Smith, R, HLP742, Sao Paulo y Iowa, las cuales difieren en virulencia¹⁸.

Ellison y colaboradores reportan que la cepa de Iowa, la cual pudiese considerarse como avirulenta en contraste con la cepa Sheila Smith, que tiende a generar un cuadro grave en los pacientes afectados, pudiese estar asociado a que la cepa Iowa carece de la proteína de membrana OmpA y no logra codificar completamente la proteína de membrana OmpB, las cuales se consideran esenciales en la adhesión e invasión de las células del huésped para que se dé la infección de estas⁴⁹.

Por otra parte Noriea y colaboradores se enfocaron en la modificación isogénica de OmpA de la cepa virulenta de Sheila Smith, comparando la cepa modificada con la original, no encontraron cambios en crecimiento en medio de cultivo, así como en modelos animales en ambos casos se presentó fiebre de alrededor de 40.5°C y además resaltaban que mediante un sistema de intrones del grupo II para la modificación de genes específicos proporciona una nueva herramienta para la evaluación de posibles determinantes de virulencia en la investigación de enfermedades por rickettsias, aunque como se ha observado la mayoría de los estudios se enfoca principalmente a OmpA y OmpB^{49,50}.

Fitzimmons y colaboradores en 2024 reportan que al modificar la cepa Iowa con dos genes asociados a virulencia y descritos en la cepa Sheila Smith, reportaron que en la cepa Iowa modificada, la reconstitución con RARP2, inhibe el aparato trans-Golgi y redujo la secreción de IFN- β pero no se presentó lisis celular, en cambio, RapL suprimió la producción de IFN- β , llevó a cabo lisis de las células huésped y además se logró replicar intracelularmente la bacteria en modelos animales. Otros hallazgos importantes que se reportaron en dicho artículo fue que la replicación bacteriana en Células endoteliales primarias humanas es superior en la cepa Sheila Smith, en contraste con la cepa Iowa la replicación es mínima pasadas las 24 horas y al aplicar un tratamiento con anticuerpos anti-IFNAR2 en cultivos de células endoteliales humanas para el bloqueo de la señalización de IFN- β , se redujo la lisis en células infectadas con la cepa Iowa, pero no observaron cambios a Sheila Smith por lo cual se concluye que esta cepa tiene una mejor evasión del sistema inmune⁴⁶.

En otro estudio comparan el desarrollo de la infección en modelos animales así como los daños histopatológicos asociados a cepas distintas de *R. rickettsii*, inoculando dichos modelos animales con la cepa Sheila Smith descrita en Estados Unidos y la comparan con la cepa Taiaçu descrita en Brasil, en donde los resultados indicaron un menor tiempo de supervivencia en los animales inoculados con la cepa Taiaçu y un mayor daño en hígado y bazo en comparación con la otra cepa, resaltando la relevancia en la identificación de los factores a los cuales pueda deberse la virulencia y patogenicidad de *R. rickettsii* y sus cepas en distintas partes del mundo¹¹.

Conclusiones

Esta revisión sistemática concluye que la virulencia y el modelo de infección de *R. rickettsii* dependen significativamente de las diferencias genéticas entre sus cepas. La capacidad patogénica de la *Rickettsia*, incluyendo su habilidad para invadir células y evadir las defensas, este trabajo molecular coordinado de la bacteria desencadena una respuesta fisiopatológica grave y sistémica en el paciente, llevando a complicaciones multiorgánicas y, potencialmente, a la muerte.

Por lo tanto, cualquier modelo de estudio futuro sobre esta bacteria debe tener en cuenta la cepa específica que se utiliza. Esto es crucial para poder desarrollar tratamientos y vacunas más efectivos.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Consideraciones éticas

Por ser una revisión literatura no fue presentado al comité de ética en investigación y se respetaron los derechos de autor de cada una de las informaciones sintetizadas en este manuscrito.

Uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que no han utilizado ninguna aplicación, software, páginas web de inteligencia artificial generativa en la redacción del manuscrito, en el diseño de tablas y figuras, ni en el análisis e interpretación de los datos.



Contribución de los autores

Conceptualización y diseño: A.M.E.A.; Metodología: M.C.S., F.J.V., A.M.E.A.; Adquisición de datos y Software: M.C.S.; Investigador Principal: A.M.E.A.; Investigación: M.C.S., A.M.E.A.; Redacción de manuscrito M.C.S., F.J.V., A.M.E.A.; Revisión y edición del manuscrito F.J.V., A.M.E.A.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Pascucci I, Antognini E, Canonico C, Montalbano MG, Necci A, di Donato A, Moriconi M, Morandi B, Morganti G, Crotti S, et al. One Health Approach to Rickettsiosis: A Five-Year Study on Spotted Fever Group Rickettsiae in Ticks Collected from Humans, Animals and Environment. *Microorganisms*. 2022; 10(1):35. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010035>
2. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico Prevención y Control de las Rickettsiosis. 2015. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/programa-de-accion-especifico-prevencion-y-control-de-las-rickettsiosis>
3. Sit B, Lamason RL. Pathogenic Rickettsia spp. as emerging models for bacterial biology. *J Bacteriol*. 2024;206(2):e00404-23. DOI: 10.1128/jb.00404-23
4. Delgado-de la Mora J, Licona-Enríquez JD, Álvarez-López DI, et al. Características clínicas de los pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas, infección por dengue y chikungunya. *Gac Med Mex*. 2021;157(1):61–6. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000100061&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Drexler NDF, Nichols Heitman K, Massung R, et al. National surveillance of spotted fever group rickettsioses in the United States, 2008–2012. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(1):26–34. DOI: 10.4269/ajtmh.15-0472
6. Gual Gonzalez L, Torres ME, Self SCW, et al. Spotted Fever Group Rickettsia spp. Molecular and Serological Evidence among Colombian Vectors and Animal Hosts: A Historical Review. *Insects*. 2024;15(3):170. DOI: 10.3390/insects15030170
7. Álvarez Hernández G, Paddock CD, Walker DH, et al. Rocky Mountain spotted fever is a neglected tropical disease in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024;18(7):e0012276. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012276

8. Dirección General de Epidemiología. Informes Semanales para la Vigilancia Epidemiológica 2023. Secretaría de Salud. 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informes-semanales-para-la-vigilancia-epidemiologica-2023>
9. Zazueta OE, Armstrong PA, Márquez-Elguea A, et al. Rocky Mountain Spotted Fever in a Large Metropolitan Center, Mexico–United States Border, 2009–2019. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6):1567–76. DOI: 10.3201/eid2706.203373
10. Sekeyová Z, Danchenko M, Filipčík P, et al. Rickettsial infections of the central nervous system. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(8):e0007469. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007469
11. Esteves E, Fongsaran C, Langohr IM, et al. Comparative Analysis of Infection by *Rickettsia rickettsii* Sheila Smith and Taiacu Strains in a Murine Model. *Pathogens*. 2020;9(9):744. DOI: 10.3390/pathogens9090744
12. Clark TR, Noriega NF, Bublit DC, et al. Comparative genome sequencing of *Rickettsia rickettsii* strains that differ in virulence. *Infect Immun*. 2015;83(4):1568–76. DOI: 10.1128/IAI.03140-14
13. Helminiak L, Mishra S, Kim HK. Pathogenicity and virulence of *Rickettsia*. *Virulence*. 2022;13(1):1752–71. DOI: 10.1080/21505594.2022.2132047
14. Yepes-Núñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790–9. DOI: 10.1016/j.recesp.2021.06.016
15. Blanton LS. The Rickettsioses: A Practical Update. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(1):213–29. DOI: 10.1016/j.idc.2018.10.010
16. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The Evaluation and Management of Rocky Mountain Spotted Fever in the Emergency Department: a Review of the Literature. *J Emerg Med*. 2018;55(1):42–50. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.02.043
17. Driscoll TP, Verhoeve VI, Guillotte ML, et al. Wholly *Rickettsia*! Reconstructed metabolic profile of the quintessential bacterial parasite of eukaryotic cells. *mBio*. 2017;8(5):e00859-17. DOI: 10.1128/mBio.00859-17
18. Murray GGR, Charlesworth J, Miller EL, et al. Genome Reduction Is Associated with Bacterial Pathogenicity across Different Scales of Temporal and Ecological Divergence. *Mol Biol Evol*. 2021;38(4):1570–9. DOI: 10.1093/molbev/msaa323
19. Diop A, Raoult D, Fournier PE. Rickettsial genomics and the paradigm of genome reduction associated with increased virulence. *Microbes Infect*. 2018;20(7-8):401–9. DOI: 10.1016/j.micinf.2017.11.009
20. Kim HK. *Rickettsia*-Host-Tick Interactions: Knowledge Advances and Gaps. *Infect Immun*. 2022;90(9):e00322-22. DOI: 10.1128/iai.00322-22

21. Gillespie JJ, Kaur SJ, Rahman MS, et al. Secretome of obligate intracellular *Rickettsia*. FEMS Microbiol Rev. 2015;39(1):47–80. DOI: 10.1111/1574-6976.12084
22. Guillotte ML, Chandler CE, Verhoeve VI, et al. Lipid A Structural Divergence in *Rickettsia* Pathogens. mSphere. 2021;6(3):e00184-21. DOI: 10.1128/mSphere.00184-21
23. Martínez Miranda HA, Balam-Romero JB, Dzul-Rosado KR. Importancia de las proteínas OmpA y OmpB en el desarrollo de vacunas contra la Rickettsiosis. Rev Biomed. 2019;30(2):73–81. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-84472019000200073&lng=es&nrm=iso&tlng=es
24. Walker DH. The rickettsia-host interaction. In: Intracellular Parasitism. 3rd ed. 2020:79–85.
25. Harun NH, Yuhana MY, Chua AL, et al. Role of Rickettsial Outer Membrane Protein A in the Pathogenesis of Rickettsial Diseases. J Pure Appl Microbiol. 2024;18(2):747–61. DOI: 10.22207/JPAM.18.2.55
26. El Karkouri K, Ghigo E, Raoult D, et al. Genomic evolution and adaptation of arthropod-associated *Rickettsia*. Sci Rep. 2022;12(1):2538. DOI: 10.1038/s41598-022-07725-z
27. McGinn J, Lamason RL. The enigmatic biology of rickettsiae: recent advances, open questions and outlook. Pathog Dis. 2021;79(4):ftab019. DOI: 10.1093/femspd/ftab019
28. Frain KM, van Dijl JM, Robinson C. The Twin-Arginine Pathway for Protein Secretion. EcoSal Plus. 2019;8(2):ESP-0040-2018. DOI: 10.1128/ecosalplus.ESP-0040-2018
29. Noriega NF, Clark TR, Hackstadt T. Targeted Knockout of the *Rickettsia rickettsii* OmpA Surface Antigen Does Not Diminish Virulence in a Mammalian Model System. mBio. 2015;6(2):e00323-15. DOI: 10.1128/mBio.00323-15
30. Towey E. Characterization of Host Cell Specific Interactions During Spotted Fever Group Rickettsiae Infection. 2024. Disponible en: <https://researchrepository.wvu.edu/etd/12474/>
31. Virulence Disease Factors. *Rickettsia* genus database. Disponible en: <https://www.mgc.ac.cn/cgi-bin/VFs/genus.cgi?Genus=Rickettsia>
32. Voss OH, Rahman MS. *Rickettsia*-host interaction: strategies of intracytosolic host colonization. Pathog Dis. 2021;79(4):ftab015. DOI: 10.1093/femspd/ftab015
33. Sadik M, Moin I, Ullah S, et al. *Rickettsia rickettsii* encodes a secretory lipase that facilitates intracytosolic colonization in host cells. bioRxiv. 2024. DOI: 10.1101/2024.09.16.613323
34. Engström P, Burke TP, Mitchell G, et al. Evasion of autophagy mediated by *Rickettsia* surface protein OmpB is critical for virulence. Nat Microbiol. 2019;4(12):2538–51. DOI: 10.1038/s41564-019-0583-6

35. Borgo GM, Burke TP, Tran CJ, et al. A patatin-like phospholipase mediates *Rickettsia parkeri* escape from host membranes. *Nat Commun.* 2022;13(1):1603. DOI: 10.1038/s41467-022-31351-y
36. Sahni A, Fang R, Sahni SK, et al. Pathogenesis of Rickettsial Diseases: Pathogenic and Immune Mechanisms of an Endotheliotropic Infection. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:127–52. DOI: 10.1146/annu-rev-pathmechdis-012418-012800
37. Salje J. Cells within cells: Rickettsiales and the obligate intracellular bacterial lifestyle. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(6):375–90. DOI: 10.1038/s41579-020-00507-2
38. Nock AM, Clark TR, Hackstadt T. Regulator of Actin-Based Motility (RoAM) Downregulates Actin Tail Formation by *Rickettsia rickettsii* and Is Negatively Selected in Mammalian Cell Culture. *mBio.* 2022;13(2):e00353-22. DOI: 10.1128/mbio.00353-22
39. Harris EK, Jirakanwisal K, Verhoeve VI, et al. Role of Sca2 and RickA in the dissemination of *Rickettsia parkeri* in *Amblyomma maculatum*. *Infect Immun.* 2018;86(6):e00123-18. DOI: 10.1128/IAI.00123-18
40. Tran CJ, Zubair-Nizami Z, Langohr IM, et al. The *Rickettsia* actin-based motility effectors RickA and Sca2 contribute differently to cell-to-cell spread and pathogenicity. *mBio.* 2025;16:e02563-24. doi: 10.1128/mbio.02563-24
41. Lamason RL, Bastounis E, Kafai NM, et al. *Rickettsia* Sca4 reduces vinculin-mediated intercellular tension to promote spread. *Cell.* 2016;167(3):670–83. DOI: 10.1016/j.cell.2016.09.023
42. Pan Y, Cui X, Du L, Xia L, Du C, Bell-Sakyi L, Zhang M, Zhu D, Dong Y, Wei W, Zhao L, Sun Y, Lv Q, Ye R, He Z, Wang Q, Li L, Yao M, Xiong T, Jiang J, Cao W, Jia N. Coinfection of two *Rickettsia* species in a single tick species provides new insight into *Rickettsia*-*Rickettsia* and *Rickettsia*-vector interactions. *Microbiol Spectr.* 2022;10(4):e02323-22. DOI: 10.1128/spectrum.02323-22.
43. Huang D, Luo J, OuYang X, et al. Subversion of host cell signaling: the arsenal of Rickettsial species. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:995933. DOI: 10.3389/fcimb.2022.995933
44. Londoño AF, Scorpio DG, Dumler JS. Innate immunity in rickettsial infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1187267. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1187267
45. Aistleitner K, Clark T, Dooley C, et al. Selective fragmentation of the trans-Golgi apparatus by *Rickettsia rickettsii*. *PLoS Pathog.* 2020;16(5):e1008582. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008582
46. Fitzsimmons L, Bublitz DA, Clark T, et al. *Rickettsia rickettsii* virulence determinants RARP2 and RapL mitigate IFN- β signaling in primary human dermal microvascular endothelial cells. *mBio.* 2024;15(4):e03450-23. DOI: 10.1128/mbio.03450-23
47. Weddle E, Agaisse H. Principles of intracellular bacterial pathogen spread from cell to cell. *PLoS Pathog.* 2018;14(12):e1007380. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007380.

48. Gillespie JJ, Phan IQ, Driscoll TP, et al. The Rickettsia type IV secretion system: unrealized complexity mired by gene family expansion. Pathog Dis. 2016;74(1):ftw058. DOI: 10.1093/femspd/ftw058
49. Lehman SS, Noriega NF, Aistleitner K, et al. The rickettsial ankyrin repeat protein 2 is a type IV secreted effector that associates with the endoplasmic reticulum. mBio. 2018;9(3):e00975-18. DOI: 10.1128/mBio.00975-18
50. He, M., Zhang, L., Hu, H., Liu, X., Zhang, C., Xin, Y., Liu, Y. Complete genome sequencing and comparative genomic analyses of a new spotted-fever Rickettsia heilongjiangensis strain B8. 2023. Emerging Microbes & Infections, 12(1). DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2153085>