

Pasteurella multocida: revisión de sus mecanismos de patogenicidad, regulación genética y perspectivas terapéuticas veterinarias

Pasteurella multocida: a review of its pathogenicity mechanisms, genetic regulation, and veterinary therapeutic perspectives

Carlos I. Chávez-Flores ^a, G.A. Ramírez-Paz-y-Puente ^a, Candelario Vázquez-Cruz ^b, Erasmo Negrete-Abascal ^{a b}

Abstract:

Pasteurella multocida is a zoonotic Gram-negative coccobacillus of high veterinary relevance that causes severe economic losses in mammals and birds. Its pathogenic potential involves virulence factors such as the capsule (evading phagocytosis), lipopolysaccharide (inducing inflammation), and adhesins, fimbriae, toxins, sialidases, proteases, and iron acquisition systems that facilitate colonization and cause tissue damage. Likewise, outer membrane vesicles transport these factors, and quorum-sensing-regulated biofilms (LuxS/AI-2) promote chronic infections and immune evasion through molecular mimicry. The global regulators QseBC and Fis control these virulence genes and emerge as promising therapeutic targets. To control pasteurellosis, bacterins, quorum-sensing inhibitors, and attenuated vaccines (Δ qseC and Δ fis mutants) are used; however, further research is needed. This review synthesizes current knowledge on its pathogenicity, regulation, and control to guide future veterinary therapeutic strategies.

Keywords:

Pasteurella multocida, pathogen, virulence factors, quorum sensing.

Resumen:

Pasteurella multocida es un cocobacilo gramnegativo zoonótico de gran relevancia veterinaria que causa graves pérdidas económicas en mamíferos y aves. Su potencial patogénico involucra diversos factores de virulencia, como la cápsula (que evade la fagocitosis), el lipopolisacárido (que induce inflamación), así como adhesinas, fimbrias, toxinas, sialidasas, proteasas y sistemas de captación de hierro que facilitan la colonización y provocan daño tisular. Asimismo, las microvesículas de la membrana externa transportan dichos factores y las biopelículas, reguladas por *el quorum sensing* (LuxS/AI-2), favorecen infecciones crónicas y la evasión inmune mediante mimetismo molecular. Los reguladores globales QseBC y Fis controlan estos genes de virulencia y emergen como prometedores blancos terapéuticos. Para controlar la pasteurellosis se emplean bacterinas, inhibidores de *quorum sensing* y vacunas atenuadas (mutantes Δ qseC y Δ fis); no obstante, se requiere mayor investigación. Esta revisión sintetiza el conocimiento sobre su patogenicidad, regulación y control para guiar futuras estrategias terapéuticas veterinarias.

Palabras Clave:

Pasteurella multocida, patógeno, factores de virulencia, quorum sensing

^a Carlos Ignacio Chávez Flores, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Av. De Los Barrios, Los Reyes Iztacala, 54090 | Tlalnepantla | Edo. de México | México, <https://orcid.org/0009-0003-0816-0519>, chavezfcarlosi@gmail.com; Gerardo Antonio Ramírez Paz y Puente, <https://orcid.org/0000-0003-2331-5788>, tonypazypuente@gmail.com; Erasmo Negrete Abascal, <https://orcid.org/0000-0003-4362-8044>, negrete@yahoo.com

^b Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, BUAP, Apdo. Postal 1622, Puebla 72560 | Heroica Puebla de Zaragoza | Puebla | México, <https://orcid.org/0000-0002-9105-5669>, mahelix@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 19/01/2026, Fecha de aceptación: 28/06/2026, Fecha de publicación: 05/09/2026

DOI: <https://doi.org/10.29057/icap.v13iEspecial.16907>



1. Introducción

Pasteurella multocida es un patógeno bacteriano importante en la medicina veterinaria porque infecta a mamíferos domésticos y silvestres, aves y humanos (Figura 1) [1]. Esta bacteria es responsable de enfermedades graves como la septicemia hemorrágica en rumiantes, el cólera aviar y la rinitis atrófica en cerdos, lo que genera grandes pérdidas económicas en la industria ganadera [2, 3, 4]. La comprensión de las características de *P. multocida*, incluidas su morfología, metabolismo, factores de virulencia y mecanismos de interacción con el sistema inmune, es esencial para desarrollar estrategias efectivas de prevención y control [5]. Los avances en la genómica y la biología molecular han permitido un análisis más profundo de su diversidad genética, lo que ha llevado a describir reguladores como QseBC y Fis (sección 10), que desempeñan un papel clave en su patogenicidad [6, 7].

En esta revisión se describen los avances sobre Pm que han llevado al planteamiento de nuevas investigaciones y aplicaciones prácticas futuras en los ámbitos médico y veterinario, retomando puntos clave de la descripción del patógeno, así como de su taxonomía y de sus mecanismos de patogenicidad. Para este estudio, se consideraron artículos que abordan la patogénesis de Pm, los blancos terapéuticos contra ella, así como su filogenia y su serotipificación. Se consideraron sólo artículos indexados y descargados de la base de datos [PubMed.com](https://pubmed.com), sin importar el año de publicación ni el tipo de estudio.

2. Características generales

P. multocida es un cocobacilo gramnegativo, con dimensiones de 0.3-1.0 μm de ancho y 1.0-2.0 μm de largo [6]. Crece óptimamente a 37 °C en medios enriquecidos como agar sangre de carnero al 5% o infusión de cerebro-corazón. Generalmente no crece en agar MacConkey debido a su incapacidad para fermentar la

lactosa y a su sensibilidad a agentes selectivos como las sales biliares y el cristal violeta, que inhiben a las bacterias Gram positivas y a algunas Gram negativas no fermentadoras de lactosa [1]. No obstante, existen reportes de cepas atípicas capaces de crecer en este medio y fermentar la lactosa, lo que podría llevar a errores de identificación si no se confirman mediante métodos moleculares [8].

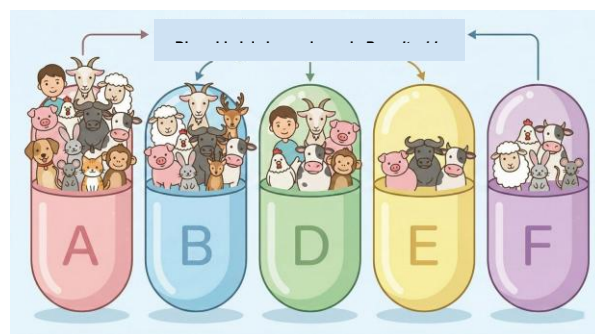


Figura 1. Serotipos capsulares de *P. multocida* (A, B, D, E y F) y sus principales hospederos. Imagen creada con [Scientific Image and Illustration Software | BioRender](#).

Bioquímicamente, *P. multocida* fermenta glucosa, fructosa, manosa y otros azúcares, produciendo ácido sin gas, lo que indica que, durante la fermentación, convierte estos carbohidratos en ácidos orgánicos (como el láctico y el acético) sin generar dióxido de carbono ni otros gases, una característica distintiva que facilita su identificación en pruebas bioquímicas [9]. Es positiva en las pruebas de catalasa e indol, pero negativa en la de ureasa [10]. Estas propiedades son fundamentales para su identificación en el laboratorio y se complementan con técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [11, 12].

La bacteria produce una cápsula que varía según el serogrupo y contribuye a su patogenicidad al protegerla de la fagocitosis [13]. Además, secreta vesículas de membrana externa (OMVs) que contienen factores de virulencia, como toxinas y enzimas, lo que facilita la colonización y el daño tisular [14]. La identificación precisa de *P. multocida* es crucial

para su clasificación y manejo, como se detalla en la siguiente sección.

3. Serotipificación

La serotipificación de *P. multocida* es una herramienta clave en la epidemiología y el control de las infecciones, ya que permite clasificar las cepas según sus antígenos capsulares y somáticos [15]. El sistema más utilizado, desarrollado por Carter y Heddlestone, identifica cinco serogrupos capsulares (A, B, D, E y F) y 16 serotipos basados en el lipopolisacárido (LPS) [16, 17].

Con técnicas serológicas, como la aglutinación (una reacción inmunológica en la que los anticuerpos se unen a bacterias, lo que provoca la formación de agregados) y con técnicas moleculares, como la PCR específica de genes capsulares, se puede lograr una identificación precisa [1]. Las técnicas de tipificación molecular, como la secuenciación del genoma, han refinado aún más esta clasificación, revelando variaciones genéticas dentro de los serogrupos [6]. La serotipificación no solo facilita el diagnóstico, sino que también orienta el desarrollo de vacunas específicas, como las basadas en proteínas adhesivas recombinantes o en fragmentos de toxinas, que han demostrado protección frente a serotipos específicos en aves y cerdos [18, 19].

4. Factores de virulencia

La patogenidad de *P. multocida* depende de un conjunto de factores de virulencia que facilitan la colonización, la evasión del sistema inmune y el daño tisular. A continuación se describen los factores de virulencia de este microorganismo (Figura 2).

4.1 Cápsula

La cápsula de *P. multocida* actúa como una barrera protectora frente a la fagocitosis y al sistema del complemento; dicha cápsula es un determinante de virulencia, ya que las mutantes

acapsulares presentan una reducción significativa de su capacidad para causar enfermedad en sus distintos hospederos. Cada serogrupo capsular presenta una composición química particular que influye en su especificidad de hospedero y en su patogenidad. El serogrupo A se caracteriza por contener ácido hialurónico; el serogrupo B presenta un polímero ramificado de arabinosa, manosa y galactosa; el serogrupo D contiene heparosano; y el serogrupo F contiene condroitina, lo que dificulta un tratamiento único o específico para este microorganismo [13].

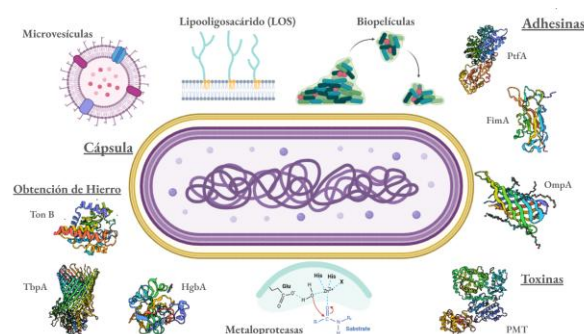


Figura 2. Factores de virulencia descritos en *P. multocida*. Imagen creada con Scientific Image and Illustration Software | BioRender.

La biosíntesis de la cápsula está regulada por el locus *cap*, que incluye genes implicados en la síntesis, el transporte y la lipidación de polisacáridos. Enzimas específicas, como PmHAS (serogrupo A), PmHS (serogrupo D) y PmCS (serogrupo F), catalizan la formación de glicosaminoglicanos (GAG) que imitan la matriz extracelular del hospedero, lo que facilita la evasión inmune mediante mimetismo molecular [13]. La regulación de este proceso es compleja: el gen *fis* codifica una proteína asociada al nucleóide, la región de una célula procariota donde se encuentra el ADN y, a diferencia del núcleo de las células eucariotas, el nucleóide no está rodeado por una membrana. Dicha proteína de unión (Fis) inhibe la transcripción del locus *cap*, mientras que el sistema de dos componentes QseBC modula la producción de la cápsula [7]. Las mutantes $\Delta qseC$ presentan una reducción de la producción de cápsula, lo que incrementa la exposición de antígenos de la

membrana externa y mejora la inmunogenicidad, convirtiéndolas en candidatas prometedoras para vacunas atenuadas [7]. Se ha demostrado que la cápsula no solo protege a la bacteria, sino que también facilita la adhesión a las células del hospedero, un paso esencial para la colonización [4].

4.2 Lipopolisacárido

A diferencia de otras bacterias gramnegativas, *P. multocida* produce un lipooligosacárido (LOS) que, a diferencia del LPS clásico, no contiene un antígeno O, pero sí presenta una estructura compleja que incluye el lípido A, un núcleo interno y un núcleo externo [20]. La estructura de los LOS de *P. multocida* contribuye a la

especificidad del serovar y modula la interacción con el sistema inmune del hospedero [20]. Los serovares de *P. multocida* (1 a 16) se determinan principalmente por la antigenicidad de los LOS, que varía según las diferencias en la composición y la estructura del núcleo externo, lo cual influye en la virulencia y la especificidad del hospedero [1]. Recientemente se han identificado ocho genotipos de LOS (L1 a L8), cada uno asociado con patrones específicos de patogenicidad, en los que los serovares 1, 3 y 4 están frecuentemente relacionados con enfermedades respiratorias en aves y mamíferos, mientras que otros, como el serovar 5, están más asociados con infecciones sistémicas [6, 21]. A continuación se presenta una tabla que compara y describe los genotipos y serovares de LOS en *P. multocida* (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación y descripción entre genotipos y serovares de LOS en *P. multocida*

Genotipo de LOS	Serovares Asociados	Descripción y Notas	Referencias
L1	1, 14	Frecuente en casos de cólera aviar, aislado principalmente en Australia y en el suroeste de China.	[22, 20]
L3	3, 4	Es dominante en desórdenes respiratorios porcinos, principalmente en China y Australia, en mamíferos como ovejas (Irán), alpacas (Perú) y conejos (Italia), y también en aves.	[22, 20]
L4	6, 7	Causa de la cólera aviar, aislada particularmente en Australia.	[22, 16]
L6	10, 11, 12, 15	Es dominante en los desórdenes respiratorios porcinos, principalmente en China y Australia, así como en mamíferos (ovejas, alpacas, conejos) y en aves.	[22]
L2, L5, L7 y L8	2, 5, 8, 9, 13 y 16	No se proporcionan detalles adicionales sobre su distribución ni su asociación.	[20, 22, 16]

La biosíntesis de LOS es un proceso complejo que involucra enzimas específicas para ensamblar el núcleo externo; además, es un potente inductor de la respuesta inflamatoria innata, lo que contribuye significativamente a síntomas como la fiebre y el daño tisular en infecciones graves, como la septicemia

hemorrágica. La variabilidad estructural de los LOS entre cepas dificulta la protección cruzada de las vacunas, ya que los anticuerpos generados contra un genotipo pueden no ser eficaces frente a otros genotipos de *P. multocida* [20]. La complejidad estructural de los LOS de *P. multocida*, cepa VP161, refleja su papel en la evasión inmune y en la patogenicidad.

Estrategias terapéuticas dirigidas a inhibir la biosíntesis de LOS, como el uso de inhibidores de enzimas específicas, podrían reducir la virulencia y mejorar la eficacia de las vacunas [22].

4.3 Adhesinas y fimbrias

La unión superficial de células o moléculas es un proceso complejo, relacionado con interacciones iónicas o eléctricas, como consecuencia de su composición química. Las fimbrias son estructuras alargadas, de tipo ancla, para la interacción y la colonización inicial de los diversos tejidos superficiales del hospedero, incluidos epitelios y mucosas, como paso clave en la patogénesis. Las fimbrias, como FimA (tipo 1) y PtfA (tipo 4), son estructuras en forma de pelos que ayudan a las bacterias a adherirse a superficies. En particular, PtfA facilita la motilidad de tipo twitching, un movimiento rápido y en sacudidas que permite a las bacterias desplazarse sobre superficies húmedas, como las mucosas, para colonizarlas. Además, adhesinas como OmpA, FhaB1 y FhaB2 actúan como mediadoras de la interacción con las células epiteliales de las vías respiratorias. La inactivación de genes como *flp1* o *tadD* reduce significativamente la adhesión y la virulencia en modelos murinos, lo que resalta su importancia [23].

La proteína de unión a fibronectina (PfhB2, una adhesina de la familia de las hemagglutininas filamentosas) de *P. multocida* facilita la adhesión a la matriz extracelular, un paso clave en la colonización. La eliminación de la cápsula bacteriana incrementa su capacidad de unión a la fibronectina. El sistema de dos componentes QseBC regula la expresión de estas estructuras; las mutantes $\Delta qseC$ muestran sobreexpresión de *ptfA*, lo que aumenta la capacidad de adhesión y la inmunogenicidad, lo que sugiere un potencial vacunal [7, 24].

4.4 Toxina (PMT)

La toxina dermonecrótica de *P. multocida* (PMT), producida principalmente por el serotipo D, es un factor de virulencia clave en la rinitis atrófica porcina. PMT actúa sobre vías de señalización como mTORC1, lo que induce la proliferación ósea y la atrofia de los cornetes nasales [21]. Está codificada por el gen *toxA* de un bacteriófago lisogénico. PMT altera la señalización de la fosfolipasa C, lo que

promueve la resorción ósea y la inflamación. Además, inhibe la migración de las células dendríticas, lo que suprime la respuesta inmune adaptativa [21, 25]. La especificidad de PMT para el serotipo D limita su impacto en otras enfermedades, pero su papel en la patogénesis porcina subraya la necesidad de estrategias dirigidas contra este factor [21].

4.5 Captación de hierro

La captación de hierro es esencial para la supervivencia de los microorganismos en el hospedero, donde el hierro libre es escaso. Proteínas como HgbB (receptor de hemoglobina), TbpA (receptor de transferrina), HgbA (proteína de unión a hemoglobina) y AbpA (receptor de hemoglobina/hemina) facilitan la adquisición de hierro. El sistema TonB de *P. multocida* es esencial para la virulencia y los mutantes con inactivación de HgbA presentan atenuación en ratones. Las proteínas de membrana externa reguladas por hierro (IROMPs) se inducen en condiciones de baja disponibilidad de hierro y están asociadas con una inmunidad protectora cruzada [22]. La regulación de estos sistemas por *fis* y *QseC* es crítica; los mutantes Δfis muestran una represión de los receptores de hemoglobina, lo que reduce la virulencia [26]. En los mutantes $\Delta qseC$, los genes de captación de hierro están sobreexpresados, lo que podría compensar la pérdida de otros factores de virulencia y contribuir a su inmunogenicidad [7].

4.6 Sialidasas

Las sialidasas NanH y NanB de *P. multocida* degradan el ácido siálico de las glicoproteínas y de los lípidos del hospedero, liberando azúcares que sirven como fuente de carbono y energía para la bacteria, al tiempo que exponen sitios de adhesión en las células epiteliales, facilitando la colonización bacteriana [27]. Este proceso está mediado por la hidrólisis del ácido siálico por exoglucosidasas y no solo apoya el metabolismo bacteriano, sino que también altera las interacciones moleculares en la interfaz hospedero-patógeno, promoviendo la persistencia de la infección, especialmente en el tracto respiratorio, donde las sialidasas actúan como factores clave de virulencia [28, 29]. Además, estas enzimas contribuyen a la evasión del sistema inmune al modificar las glicoproteínas de la superficie celular del hospedero [26].

La actividad de las sialidasas está regulada por condiciones ambientales, como la disponibilidad de nutrientes, y su inhibición podría reducir significativamente la capacidad de colonización de *P. multocida* y contrarrestar la resistencia antimicrobiana ofreciendo una vía novedosa para el desarrollo de tratamientos antimicrobianos [23, 27]

4.7 Proteasas

La secreción de metaloproteasas es crucial para que el microorganismo evite la respuesta inmune del hospedero y establezca infecciones persistentes. Estas proteasas exhiben una notable capacidad para degradar inmunoglobulina (IgG) de una amplia gama de especies, incluidas aves, cerdos, bovinos y cabras [30]. Esta degradación de IgG tiene un impacto directo y perjudicial en la opsonización, un proceso vital en el que los anticuerpos marcan a los patógenos para su fagocitosis por las células inmunitarias. Al comprometer la opsonización, *P. multocida* reduce significativamente la capacidad del sistema inmunológico para neutralizar y eliminar la bacteria, lo que facilita la colonización del hospedero [30].

La caracterización bioquímica de estas proteasas revela su actividad óptima entre pH 6 y 7, lo cual es consistente con el ambiente fisiológico de las vías respiratorias. La inhibición de su actividad por agentes quelantes como el EDTA (un compuesto que une iones metálicos) sugiere un mecanismo de acción dependiente de iones metálicos, específicamente del zinc, lo que las clasifica como metaloproteasas, cuya función catalítica se ve mediada por un ión metálico en su sitio activo. La importancia de estas enzimas va más allá de su papel en la evasión inmune directa. Su antigenicidad compartida con proteasas de otras bacterias patógenas, como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, el agente causal de la pleuroneumonía porcina, abre la puerta al desarrollo de vacunas de protección cruzada [31].

Varias cepas de *P. multocida* fueron analizadas por su capacidad para producir enzimas extracelulares que degradan inmunoglobulinas (IgA e IgG). Se descubrió que dos cepas específicas, aisladas de infecciones pulmonares y genitales humanas, producían proteasas capaces de escindir IgA e IgG humanas, así

como la IgA del calostro y las IgA1 e IgA2 del mieloma humano. Sin embargo, estas enzimas no degradaron la IgM humana [32]. La respuesta del hospedero frente a *P. multocida* incluye aumentos en las concentraciones de MMP-2 y MMP-9 (metaloproteinasas de matriz gelatinolíticas) en el TBLF (líquido de lavado traqueobronquial) [33]. Se ha descrito una mayor cantidad de MMP en terneros con infección simultánea por *M. bovirhinis* y *P. multocida*, lo que indica sinergia entre ambos microorganismos, según señalan los autores. Las principales MMP gelatinolíticas detectadas se encontraban activas: MMP-9 (gelatinasa B, 75 a 85 kda) y MMP-2 (gelatinasa A, < 65 kda) [33].

4.8 Microvesículas

P. multocida libera vesículas de la membrana externa (Outer Membrane Vesicles, OMV); estas son estructuras esféricas con diámetros entre 12 y 300 nm y solo pueden observarse mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) [34]. Estas OMVs contienen una variedad de componentes, entre ellos proteínas, lípidos y factores de virulencia esenciales para la patogenidad de la bacteria. Entre las proteínas identificadas en las OMVs de *P. multocida* cepa P52 se encuentran 11 proteínas detectadas mediante LC-MS/MS (Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry), entre ellas OmpA, OmpH y proteínas de unión a la transferrina [33]. La proteína OmpA, en particular, es multifuncional y está enriquecida en las OMVs de los serogrupos B y D, con una concentración hasta dos veces mayor que en otros serogrupos, y desempeña un papel clave en la adhesión a células hospederas y en la resistencia a la lisis mediada por el complemento, lo que facilita la supervivencia bacteriana [14].

Las OMVs son altamente inmunogénicas, ya que el suero de pollos infectados con *P. multocida* reconoce varias proteínas presentes en ellas, lo que sugiere su potencial como componentes vacunales [14]. Las OMVs también pueden transportar ADN, antibióticos y enzimas, como la β -lactamasa, que contribuyen a la resistencia bacteriana y a la formación de biopelículas, lo que permite a *P. multocida* interactuar con el entorno del hospedero sin contacto directo, promoviendo la infección y evadiendo las defensas inmunitarias; además, transportan una proteasa que presenta reactividad cruzada con el suero de *A.*

pleuropneumoniae [14]. Estas propiedades destacan el potencial de las OMVs como herramientas para el desarrollo de vacunas y terapias innovadoras contra infecciones bacterianas, especialmente en enfermedades como la septicemia hemorrágica causada principalmente por el serotipo B:2 en ganado [34].

4.9 Sistemas de secreción

P. multocida utiliza diversos sistemas de secreción para exportar factores de virulencia, esenciales para su capacidad de causar enfermedad. Uno de los sistemas más destacados es el de secreción tipo Vb, que se caracteriza por la participación de dos proteínas distintas en el transporte de una proteína diana a través de las membranas celulares [35]. En *P. multocida*, este sistema está representado por las hemaglutininas filamentosas FhaB1 y FhaB2, que son análogas a las de *Bordetella* y *Histophilus somni* [4]. Estas hemaglutininas facilitan la adhesión bacteriana a las células hospederas y contribuyen a la evasión del sistema inmune, lo que permite a la bacteria establecer infecciones tanto agudas como crónicas [35].

La cepa *P. multocida* SHZ01 posee un sistema de secreción tipo III (SST3), un factor de virulencia característico de bacterias gramnegativas que facilita la secreción de moléculas efectoras al citoplasma de las células del hospedero para evadir su respuesta inmunitaria. De esta cepa se predijeron 2.418 proteínas asociadas a sistemas de secreción, de las cuales 80 son efectores del SST3, entre ellas proteínas relacionadas con el metabolismo de carbohidratos y la biosíntesis de hemo. Los sistemas de secreción en *P. multocida* resaltan su adaptabilidad y virulencia, lo que les permite causar una amplia gama de enfermedades en distintas especies [36].

4.10 Variación de fases

La variación de fases es un mecanismo que permite a diversos microorganismos alterar sus estructuras superficiales en respuesta a señales ambientales; en *P. multocida*, este cambio se observa especialmente en el LOS. Este proceso está mediado por cambios en la expresión de genes de glicosiltransferasas, responsables de la biosíntesis del núcleo externo del LOS [37]. Mecanismos específicos, como la inserción de

repeticiones en tándem (secuencias de ADN en las que un fragmento corto de bases se repite consecutivamente varias veces), en el gen *galE* y la eliminación de una sola base en regiones homopoliméricas de *galE*, que conducen a cambios en la estructura de LOS. Estas modificaciones favorecen la capacidad de la bacteria para evadir el sistema inmune, lo que contribuye a la gravedad de los brotes de enfermedad [37].

La variación de fases permite a *P. multocida* adaptarse a distintos entornos y evitar el reconocimiento inmunitario. Por ejemplo, los cambios en el LOS pueden modular la susceptibilidad de la bacteria a la lisis mediada por el complemento y la fagocitosis [36]. Un estudio encontró que los aislados con diferentes genotipos de LOS estaban asociados con el fracaso de las vacunas, lo que resalta la importancia de considerar la variación de fases al desarrollar estrategias de vacunación. La capacidad de *P. multocida* para experimentar variaciones de fase es un factor clave para su éxito como patógeno, ya que le permite persistir en diversos hospederos y causar infecciones recurrentes. La investigación sobre estos mecanismos podría conducir al desarrollo de enfoques terapéuticos novedosos orientados a este proceso adaptativo [36].

4.11 Biopelícula

Las biopelículas son estructuras complejas que protegen a las bacterias frente a diversos tipos de estrés y reducen la eficacia de la respuesta inmune, lo que favorece la persistencia bacteriana [37]. En *P. multocida*, la matriz extracelular de la biopelícula está conformada por proteínas, lípidos, eDNA y, predominantemente, por un exopolisacárido (EPS) de glucógeno [38, 39, 40]. A nivel estructural, el locus *tad* (*tadB*, *tadD*, *tadE*, *tadG*) es indispensable para el ensamblaje de adhesinas fimbriales y la consolidación de la biopelícula [40, 6]. La formación y maduración de estas comunidades están impulsadas por el quorum sensing (QS), en el que el autoinductor AI-2 induce la expresión de genes fundamentales para la síntesis de la matriz [40]. Clínicamente, las biopelículas facilitan el desarrollo de infecciones crónicas, como la rinitis en conejos y la colonización respiratoria en el cólera aviar [40]; la eliminación de reguladores genéticos como *qseC* y *fis* reduce significativamente la formación de estas biopelículas, disminuyendo la virulencia de la

bacteria y abriendo oportunidades para el diseño de vacunas atenuadas [7].

5. Subespecies y filogenia

P. multocida es una bacteria heterogénea que se clasifica en subespecies y serogrupos según características genéticas, bioquímicas y antigénicas (como se mencionó anteriormente). Esta diversidad refleja su capacidad de adaptación a distintos hospederos, lo que la convierte en un patógeno de gran importancia veterinaria. Los análisis filogenéticos también han permitido rastrear brotes, como el del cólera aviar en aves silvestres, vinculado a cepas del serogrupo A con mutaciones en genes de adhesinas [36]. A continuación, se describen las subespecies reconocidas, sus características distintivas y la filogenia de *P. multocida*.

5.1 Subespecies de *Pasteurella multocida*

Tradicionalmente, *P. multocida* se divide en tres subespecies principales basadas en pruebas bioquímicas como la fermentación de carbohidratos y la producción de enzimas: *P. multocida* subsp. *multocida*, *P. multocida* subsp. *Septica* y *P. multocida* subsp. *gallicida* [41]. Estas subespecies se distinguen por patrones de fermentación de azúcares como el sorbitol, el dulcitol y la trehalosa, así como por diferencias en su distribución entre los hospederos.

Subespecie *multocida*: Es la más común y versátil, asociada a una amplia gama de hospederos, incluidos mamíferos (cerdos, bovinos, gatos) y aves. Fermenta el sorbitol y la trehalosa, pero no el dulcitol. Esta subespecie incluye la mayoría de las cepas de los serogrupos A y D, así como de los demás serogrupos capsulares, y está implicada en enfermedades como la neumonía en cerdos y el cólera aviar [6].

Subespecie *séptica*: Predomina en infecciones oportunistas, especialmente en aves y en pequeños mamíferos. No fermenta el sorbitol, pero sí el dulcitol y la trehalosa. Se asocia frecuentemente con septicemia y abscesos y es común en gatos como agente de infecciones por mordeduras [41].

Subespecie *gallicida*: menos frecuente y presente principalmente en aves. Fermenta la trehalosa, pero no el sorbitol ni el dulcitol. Está relacionada con infecciones respiratorias en aves de corral y se considera menos patógena en mamíferos [6].

La clasificación bioquímica, aunque útil, presenta limitaciones debido a la variabilidad fenotípica, por lo que los enfoques genómicos han cobrado relevancia para una caracterización más precisa [6].

5.2 Implicaciones en la patogenicidad y epidemiología

La diversidad de subespecies y serogrupos se relaciona con la patogenicidad y la distribución epidemiológica de *P. multocida*. Por ejemplo, la subespecie *séptica* y el serogrupo A son predominantes en infecciones oportunistas en gatos y perros, mientras que el serogrupo B es endémico de regiones tropicales y está asociado con brotes de septicemia hemorrágica [4].

6. Metabolismo

P. multocida es un organismo con un metabolismo versátil que le permite sobrevivir en diversos entornos. Como anaerobio facultativo, es capaz de fermentar una amplia gama de carbohidratos, incluidos la glucosa, la galactosa y la L-fucosa, lo que le proporciona energía y materiales para su crecimiento (como se mencionó previamente en la sección 2). Además, *P. multocida* posee sistemas sofisticados para la adquisición de hierro, un elemento esencial para su metabolismo y su virulencia. En un estudio que incluyó 2651 genes de un pangenoma de 14 cepas, asociados al transporte y al metabolismo del hierro, se incorporaron 361 genes a la red de interacciones proteicas asociadas al hierro (iPIN). Esta red contenía nueve módulos funcionales distintos, incluido el de la biosíntesis del hemo, crucial para la virulencia [42]. Durante las etapas tardías de la infección, *P. multocida* modula su expresión génica para adaptarse a las condiciones del hospedero. Por ejemplo, altera la expresión de genes involucrados en el metabolismo energético central y en la captación de nutrientes, como los aminoácidos, lo que le permite prosperar en el hospedero. Los análisis genómicos han revelado que el 9,54% de los genes dispensables están relacionados con el transporte y el metabolismo de carbohidratos y el 4,6% con el transporte de iones inorgánicos, lo que subraya su capacidad de adaptación a entornos cambiantes [6].

En resumen, el metabolismo de *P. multocida* se caracteriza por su capacidad para fermentar carbohidratos y adquirir hierro de manera

eficiente, lo cual es esencial para su supervivencia y virulencia en el hospedero.

7. Respuesta inmune

P. multocida es un patógeno oportunista que desencadena una respuesta inmune compleja en sus hospederos, la cual varía según la especie, la cepa bacteriana y el sitio de infección.

7.1 Reconocimiento por el sistema inmune innato

El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa frente a *P. multocida*. La bacteria es reconocida por receptores de patrones (PRR) presentes en células inmunitarias, como macrófagos, neutrófilos y células dendríticas.

Lipooligosacárido: En las cepas gramnegativas como *P. multocida*, el LOS de la membrana externa es un potente activador del receptor Toll-like 4 (TLR4). Esto desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que favorecen la inflamación local [4].

Proteínas de la membrana externa: Son reconocidas por TLR2, lo que contribuye a activar la vía de señalización NF- κ B y a la producción de quimiocinas que reclutan leucocitos al sitio de infección [5].

Ácido siálico y cápsula: Aunque la cápsula rica en ácido hialurónico ayuda a evitar la fagocitosis (ver sección 4.1), fragmentos liberados por las sialidasas pueden ser detectados por el sistema inmune [28]. La inflamación resultante es crítica en infecciones respiratorias, pero puede volverse patológica en casos de septicemia, en la que la liberación masiva de citocinas provoca un choque séptico [1].

7.2 Respuesta inmune adaptativa

La inmunidad adaptativa se activa tras la exposición prolongada o repetida a *P. multocida*, especialmente en infecciones crónicas o tras la vacunación. Esta respuesta involucra linfocitos T y B:

- **Anticuerpos:** La producción de anticuerpos IgG e IgA contra antígenos de superficie (LOS, OMP y cápsula) es crucial para la neutralización y la opsonización de la bacteria. Sin embargo, la variabilidad antigénica entre cepas limita la eficacia de la inmunidad cruzada [43].
- **Linfocitos T:** Las células T CD4⁺ ayudan a coordinar la respuesta inmune mediante la activación de macrófagos y la producción de anticuerpos, mientras que las células T CD8⁺ pueden eliminar células dañadas durante infecciones sistémicas [1].
- **Memoria inmunológica:** La vacunación con bacterinas (vacunas que contienen bacterias inactivadas para prevenir enfermedades en animales) induce memoria inmunológica, pero su duración y eficacia dependen del serogrupo y de la vía de administración [4].

7.3 Estrategias de evasión inmune

P. multocida ha evolucionado para contrarrestar tanto la inmunidad innata como la adaptativa, lo que explica su éxito como patógeno:

Mimetismo molecular: La incorporación de ácidos hialurónicos en la cápsula (sección 4.1) permite a la bacteria imitar componentes celulares del hospedero, lo que reduce su reconocimiento por el sistema inmune [44].

Inhibición del complemento: proteínas de superficie, como PfhA, inhiben la activación de la vía alternativa del complemento, lo que reduce la lisis bacteriana [45]. Para prevenir infecciones en el ganado vacuno, se desarrolló una vacuna basada en subunidades que utiliza la lipoproteína de superficie PmSLP, la cual se une al factor I del complemento del hospedero (FI) y facilita la escisión de los componentes C3b y C4b del complemento, independientemente de cualquier cofactor (p. ej., FH, C4BP), lo que permite al patógeno evadir las defensas del hospedero [46].

Biopelícula: En infecciones crónicas, *P. multocida* puede formar biopelículas que la protegen de los anticuerpos y de los antibióticos [39].

La tabla 2 resume los componentes de la respuesta inmune y las estrategias de evasión de *P. multocida*.

8. Enfermedades causadas por *Pasteurella multocida* en diferentes hospederos

Como se ha mencionado a lo largo de esta Revisión: *P. multocida* se ha asociado a múltiples afecciones según el hospedero que coloniza, causando enfermedades a lo largo del tracto respiratorio, digestivo y genitourinario,

independientemente del sexo del hospedero. A continuación se enumeran las principales enfermedades o afecciones causadas por *P. multocida*, el serotipo asociado a cada una y sus principales hospederos (Tabla 3).

Tabla 2. Respuesta inmune del hospedero y estrategias de evasión de *Pasteurella multocida*

Componente inmune	Mecanismo de acción	Estrategia de evasión de <i>P. multocida</i>	Referencias
TLR4/TLR2	Reconocimiento de LOS y OMP	Cápsula reduce exposición de antígenos	[4]
Fagocitosis	Eliminación por neutrófilos y macrófagos	Cápsula y toxina PMT inhiben fagocitosis	[5]
Complemento	Opsonización y lisis	Inhibición por proteínas de superficie. Escisión de los componentes del complemento.	[44, 45]
Anticuerpos	Neutralización y opsonización	Variabilidad antigénica y biopelícula	[42]

Tabla 3. Tabla comparativa de enfermedades causadas en distintos hospederos

Enfermedad	Hospedero	Serotipos	Síntomas principales	Transmisión	Epidemiología	Referencias
Cólera aviar	Aves	A:1, A:3, A:4	Fiebre, cianosis, diarrea, mortalidad alta, enteritis, peritonitis yóquica, tortícolis	Contacto directo, secreciones, agua/suelo contaminados	Mundial, brotes en invierno, afecta aves domésticas y silvestres	[42, 47]
Rinitis atrófica	Cerdos	D	Atrofia nasal, hocico desviado, estornudos	Contacto directo, aerosoles, agua	Granjas porcinas, hacinamiento	[24, 1]
Septicemia hemorrágica	Rumiantes	B:2, E:2	Fiebre, edema, disnea, hemorragias	Contacto directo, aerosoles, agua	Asia/África, monzones, afecta ganado vacuno y búfalos	[46]
Infecciones zoonóticas	Humanos	A, D	celulitis, abscesos, meningitis, cervicitis, peritonitis	Mordeduras, arañazos, contacto con secreciones	Rara, más común en personas >50 años o inmunocomprometidas	[48]

9. Quorum sensing en *Pasteurella multocida*

El *quorum sensing* (QS) es un mecanismo de comunicación bacteriana que permite a las bacterias coordinar su comportamiento en función de la densidad poblacional. En *P. multocida*, este sistema desempeña un papel crucial en la regulación de la virulencia, la formación de biopelículas y la adaptación a distintos hospederos.

9.1 Fundamentos del *quorum sensing* en *P. multocida*

El QS se basa en la producción, liberación y detección de moléculas señalizadoras conocidas como autoinductores (AI). Aunque el sistema en *P. multocida* no está tan bien caracterizado como en otras bacterias gramnegativas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*), se ha identificado que produce autoinductores-2 (AI-2), moléculas de comunicación interespecífica [1].

Mecanismo: Las bacterias producen AI-2, que se acumula en el medio extracelular a medida que aumenta la densidad bacteriana. Una vez alcanzado un umbral crítico, el AI-2 es detectado por receptores específicos, lo que desencadena cambios en la expresión génica.

9.2 Función en la virulencia

Diferentes estímulos (hormonas, autoinductores, etc.) regulan la expresión de factores de virulencia esenciales en *P. multocida*, como la producción de toxinas, adhesinas y polisacáridos capsulares, que son críticos para la colonización y la evasión inmune. El QS es uno de los mecanismos que regulan esta expresión:

- Toxina: En cepas del serogrupo D, la expresión de la toxina está parcialmente regulada por QS, lo que influye en la gravedad de la rinitis atrófica en cerdos [24].
- Cápsula: La biosíntesis del polisacárido capsular, que protege a *P. multocida* de la fagocitosis, también está modulada por

señales de QS, especialmente en infecciones respiratorias [49].

- Evidencia experimental: Se han identificado mutantes de *P. multocida* con virulencia atenuada en modelos animales, lo que sugiere que el QS podría ser un objetivo terapéutico [1].

9.3 Implicaciones en salud pública y veterinaria

El QS no solo afecta la patogénesis de *P. multocida*, sino que también tiene implicaciones en el control de enfermedades zoonóticas y veterinarias.

Resistencia a antibióticos: Las biopelículas reguladas por QS aumentan la tolerancia a antibióticos comunes, como las penicilinas y las tetraciclinas, lo que dificulta el tratamiento [50].

Estrategias terapéuticas: La interrupción del QS (*quorum sensing*) mediante inhibidores específicos podría reducir la virulencia y la formación de biopelículas, ofreciendo una alternativa a los antibióticos tradicionales [50].

10. Reguladores genéticos QseBC y Fis

Los sistemas de regulación genética son fundamentales para la adaptabilidad y la virulencia de *P. multocida*. Entre los reguladores más relevantes se encuentran el sistema de dos componentes QseBC y el factor de integración Fis, que modulan la expresión de genes relacionados con la patogenicidad, la formación de biopelículas y la respuesta a señales ambientales. Asimismo, destaca la presencia de genes homólogos al sistema LuxS, responsable de la producción de la molécula señalizadora AI-2 mediante la enzima LuxS. En *P. multocida*, el gen *luxS* ha sido identificado en diversas cepas, incluidos los serogrupos A, B y D [1]; su importancia en la patogénesis se evidencia en estudios con mutantes deficientes en *luxS*, que presentan una virulencia atenuada en modelos animales [7].

10.1 Sistema QseBC

El sistema de dos componentes QseBC es un mecanismo de regulación genética que responde a señales ambientales, como las catecolaminas (por ejemplo, epinefrina y norepinefrina), así como a autoinductores. En *P. multocida*, QseBC regula genes asociados a la virulencia y a la formación de biopelículas, lo que contribuye a la colonización y la persistencia en el hospedero.

Estructura y mecanismo: QseC es una proteína intermembranal que detecta señales externas, mientras que QseB es un regulador de respuesta que activa o reprime la transcripción de genes diana [7]. El sistema de dos componentes QseBC es capaz de detectar activamente catecolaminas del hospedero, como la epinefrina o la norepinefrina. La histidina cinasa sensora QseC se autofosforila en un residuo de histidina tras un cambio conformacional específico al unirse a estas moléculas señalizadoras y transfiere el grupo fosfato al regulador citoplasmático QseB. Este, una vez activado, actúa como factor de transcripción uniéndose al ADN para inducir la expresión de múltiples genes de virulencia, promoviendo así la motilidad flagelar, la formación de biopelículas y la colonización exitosa.

Funciones en virulencia: La delección del gen *qseC* reduce significativamente la expresión de factores de virulencia como adhesinas (*ptfA*), PMT y proteínas de captación de hierro (*tonB*), lo que disminuye la capacidad de *P. multocida* para colonizar tejidos y causar enfermedades [7]. En modelos murinos, los mutantes *qseC* muestran una virulencia atenuada y confieren protección cruzada frente a cepas virulentas [7].

10.2 Factor Fis

El factor de integración (Fis) es una proteína asociada al nucleóide que regula la transcripción y facilita la unión de otros factores reguladores. En *P. multocida*, Fis desempeña un papel crítico tanto en

la adaptación a condiciones de estrés como en la expresión de factores de virulencia.

Mecanismo: Fis actúa como un regulador global, modulando la expresión de genes implicados en la biosíntesis de la cápsula, la motilidad y la resistencia a los antibióticos. Su acción depende de la fase de crecimiento bacteriano y es más activa durante la fase exponencial [25].

Impacto en la patogénesis: La delección del gen *fis* en *P. multocida* reduce la capacidad de la bacteria para formar biopelículas y resistir la fagocitosis, lo que se traduce en una menor virulencia en modelos animales [25]. Además, Fis regula genes asociados a la captación de hierro (*tbpA*), esenciales para la supervivencia en ambientes con escasez de nutrientes.

Protección cruzada: Similar a QseBC, las cepas con delección de *fis* han mostrado su potencial como vacunas atenuadas, ya que inducen una respuesta inmune protectora [25].

10.3 Interacciones entre QseBC y Fis

En *Pasteurella multocida*, los reguladores genéticos QseBC y Fis operan mediante mecanismos distintos, pero convergen en una interacción sinérgica para coordinar la virulencia, especialmente en la formación de biopelículas a través de la secreción de exopolisacáridos y la expresión de adhesinas [50]. Por un lado, QseBC actúa como un sistema de dos componentes que regula la expresión de genes como *ptfA*, *tonB* y la toxina PMT, facilitando la colonización y la evasión del sistema inmune, lo que lo posiciona como un blanco estratégico para el desarrollo de inhibidores de la señalización y vacunas atenuadas [7]. Por otro lado, la proteína asociada al nucleóide Fis regula la resistencia al estrés y la arquitectura de las biopelículas mediante el control de *tbpA* y de los genes de la cápsula, ofreciendo rutas terapéuticas orientadas a la modulación de la expresión génica [25].

11. Conclusión

Pasteurella multocida se consolida como un patógeno de vital importancia veterinaria y zoonótica, caracterizado por una notable heterogeneidad genética y una excepcional capacidad de adaptación a múltiples hospederos. Su éxito patogénico radica en la acción coordinada de un vasto arsenal de factores de virulencia que le permiten evadir eficazmente el sistema inmune y establecer patologías severas y específicas, como el cólera aviar, la rinitis atrófica y la septicemia hemorrágica.

La expresión de estos factores de virulencia está finamente controlada por redes de regulación genética, como el *quorum sensing* y los reguladores QseBC y Fis, que son fundamentales para la persistencia bacteriana. A pesar de los avances en la comprensión de su biología, el control de las enfermedades causadas por Pm sigue enfrentando retos significativos debido a la alta variabilidad antigénica del patógeno, que limita la eficacia de las vacunas actuales, y a la creciente resistencia antimicrobiana, agravada por las biopelículas. Por lo tanto, el desarrollo de estrategias futuras debe enfocarse en la innovación biotecnológica, aprovechando blancos moleculares específicos mediante el diseño de vacunas atenuadas y el uso de inhibidores de la comunicación bacteriana.

Agradecimientos

Se les agradece especialmente a todos los autores que formaron parte de este artículo. CICF es alumno de la maestría en el programa de Producción y Salud Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM y recibe una beca de la SECIHTI (CVU: 2094609). Asimismo, se extiende un agradecimiento a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por el proyecto PAPIIT IN200825.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses económico, personal o académico que haya influido en el escrito presentado.

Referencias

- [1] Wilkie, I. W., Harper, M., Boyce, J. D., & Adler, B. (2012). *Pasteurella multocida*: Diseases and pathogenesis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 361, 1–22. https://doi.org/10.1007/82_2012_216
- [2] Singh, B., Prasad, S., Verma, M. R., & Sinha, D. (2014). Estimation of economic losses due to hemorrhagic septicemia in cattle and buffaloes in India. *Agricultural Economics Research Review*, 27(2), 271. <https://doi.org/10.5958/0974-0279.2014.00030.5>
- [3] Morris, M. P., & Fletcher, O. J. (1988). Estimate of economic impact of fowl cholera in turkeys in Georgia in 1986. *Avian Diseases*, 32(4), 718–721. <https://doi.org/10.2307/1590990>
- [4] Harper, M., Boyce, J. D., & Adler, B. (2006). *Pasteurella multocida* pathogenesis: 125 years after Pasteur. *FEMS Microbiology Letters*, 265(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00442.x>
- [5] Boyce, J. D., & Adler, B. (2000). The capsule is a virulence determinant in the pathogenesis of *Pasteurella multocida* M1404 (B:2). *Infection and Immunity*, 68(6), 3463–3468. <https://doi.org/10.1128/iai.68.6.3463-3468.2000>
- [6] Peng, Z., Wang, X., Zhou, R., Chen, H., Wilson, B. A., & Wu, B. (2019). *Pasteurella multocida*: Genotypes and genomics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 83(4), e00014-19. <https://doi.org/10.1128/mmr.00014-19>
- [7] Yang, Y., Hu, P., Gao, L., Yuan, X., Hardwidge, P. R., Li, T., Li, P., He, F., Peng, Y., & Li, N. (2021). Deleting *qseC* downregulates virulence and promotes cross-protection in *Pasteurella multocida*. *Veterinary Research*, 52(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s13567-021-01009-6>
- [8] Desem, M. I., Handharyani, E., Setiyono, A., Safika, S., Subekti, D. T., & Ekawasti, F. (2023). Morphology, biochemical, and molecular characterization of *Pasteurella multocida* causing hemorrhagic septicemia in Indonesia. *Veterinary Medicine International*, 2023, Article 7778707. <https://doi.org/10.1155/2023/7778707>
- [9] Hunt, M. L., Adler, B., & Townsend, K. M. (2000). The molecular biology of *Pasteurella multocida*. *Veterinary Microbiology*, 72(1–2), 3–25. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(99\)00183-2](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(99)00183-2)
- [10] Hasan, J., & Hug, M. (2023, May 16). *Pasteurella multocida*. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557629/>
- [11] Siju, J., Kumar, A. A., Shivachandra, S. B., Chaudhuri, P., Srivastava, S. K., & Singh, V. P. (2007). Cloning and characterization of type 4 fimbrial gene (*ptfA*) of *Pasteurella multocida* serogroup B:2 (strain P52). *Veterinary Research Communications*, 31(4), 397–404. <https://doi.org/10.1007/s11259-006-3372-7>
- [12] Li, Z., Cheng, F., Lan, S., Zhou, Z., He, Y., Chen, S., Jiang, M., & Sun, Y. (2018). Molecular characteristics of *Pasteurella multocida* strains isolated from poultry in China and genetic analysis of strains in terms of the *tonB* gene. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(1), 91–98. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2017.18405>

- [13] Guan, L., Xue, Y., Ding, W., & Zhao, Z. (2019). Biosynthesis and regulation mechanisms of the *Pasteurella multocida* capsule. *Research in Veterinary Science*, 127, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.10.011>
- [14] Fernández-Rojas, M. A., Vaca, S., Reyes-López, M., de la Garza, M., Aguilar-Romero, F., Zenteno, E., Soriano-Vargas, E., & Negrete-Abascal, E. (2014). Outer membrane vesicles of *Pasteurella multocida* contain virulence factors. *MicrobiologyOpen*, 3(5), 711–717. <https://doi.org/10.1002/mbo3.201>
- [15] Carter, G. R., & Cole, J. R. (1990). *Pasteurella* and *Francisella*. In *Diagnostic procedures in veterinary bacteriology and mycology* (5th ed., pp. 129–137). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-02725-1>
- [16] Harper, M., St Michael, F., Steen, J. A., John, M., Wright, A., van Dorsten, L., Vinogradov, E., Adler, B., Cox, A. D., & Boyce, J. D. (2015). Characterization of the lipopolysaccharide produced by *Pasteurella multocida* serovars 6, 7, and 16: Identification of lipopolysaccharide genotypes L4 and L8. *Glycobiology*, 25(3), 294–302. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwu110>
- [17] Jabbari, A. R., Banihashemi, S. R., Valadan, M., & Tadayon, K. (2014). Molecular identification and capsular typing of *Pasteurella multocida* isolates from sheep pneumonia in Iran. *International Journal of Molecular and Clinical Microbiology*, 2, 417–423.
- [18] Sthitmatee, N., Nume, S., Kawamoto, E., Sasaki, H., Yamashita, K., Takahashi, N., Kataoka, Y., & Sawada, T. (2008). Protection of chickens from fowl cholera by vaccination with recombinant adhesive protein of *Pasteurella multocida*. *Vaccine*, 26(19), 2398–2407. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.02.051>
- [19] Lee, J., Kang, H. E., & Woo, H. J. (2012). Protective immunity conferred by the C-terminal fragment of recombinant *Pasteurella multocida* toxin. *Clinical and Vaccine Immunology*, 19(9), 1526–1531. <https://doi.org/10.1128/CVI.00238-12>
- [20] Harper, M., Cox, A. D., Adler, B., & Boyce, J. D. (2011). *Pasteurella multocida* lipopolysaccharide: The long and the short of it. *Veterinary Microbiology*, 153(1–2), 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.05.022>
- [21] Wilson, B. A., & Ho, M. (2013). *Pasteurella multocida*: From zoonosis to cellular microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(3), 631–655. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-13>
- [22] St Michael, F., Li, J., & Cox, A. D. (2005). Structural analysis of the core oligosaccharide from *Pasteurella multocida* strain X73. *Carbohydrate Research*, 340(6), 1253–1257. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.02.014>
- [23] Ruffolo, C. G., Jost, B. H., & Adler, B. (1998). Iron-regulated outer membrane proteins of *Pasteurella multocida* and their role in immunity. *Veterinary Microbiology*, 59(2–3), 123–137. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(97\)00123-5](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(97)00123-5)
- [24] Dabo, S., Confer, A., & Hartson, S. (2005). Adherence of *Pasteurella multocida* to fibronectin. *Veterinary Microbiology*, 110(3–4), 265–275. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.08.008>
- [25] Harmey, D., Stenbeck, G., Nobes, C. D., Lax, A. J., & Grigoriadis, A. E. (2004). Regulation of osteoblast differentiation by *Pasteurella multocida* toxin (PMT): A role for Rho GTPase in bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(4), 661–670. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040105>
- [26] Wang, Z., Liu, S., Xie, M., Lang, Z., Zhang, X., Luo, L., Zhao, G., Li, N., & Peng, Y. (2025). Deleting *fis* downregulates virulence and effectively protects *Pasteurella multocida* infection in mice. *BMC Veterinary Research*, 21(1), 323. <https://doi.org/10.1186/s12917-025-04769-x>
- [27] Steenbergen, S. M., Lichtensteiger, C. A., Caughlan, R., Garfinkle, J., Fuller, T. E., & Vimr, E. R. (2005). Sialic acid metabolism and systemic pasteurellosis. *Infection and Immunity*, 73(3), 1284–1294. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.3.1284-1294.2005>
- [28] Varki, A. (2008). Sialic acids in human health and disease. *Trends in Molecular Medicine*, 14(8), 351–360. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.06.002>
- [29] Tony Corfield. (1992). Bacterial sialidases: Functions in pathogenicity and nutrition. *Glycobiology*, 2(6), 509–521. <https://doi.org/10.1093/glycob/2.6.509>
- [30] Negrete-Abascal, E., Tenorio, V. R., & De La Garza, M. (1999). Secretion of proteases from *Pasteurella multocida* isolates. *Current Microbiology*, 38(1), 64–67. <https://doi.org/10.1007/pl00006775>
- [31] Rawlings, N., & Salvesen, G. (2013). *Handbook of proteolytic enzymes* (3rd ed.). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2009-1-60990-4>
- [32] Pouedras P, Andre PM, Donnio PY, Avril JL. Cleavage of immunoglobulin A1, A2 and G by proteases from clinical isolates of *Pasteurella multocida*. *Journal Medical Microbiology* 1992 Aug;37(2):128-32. doi: 10.1099/00222615-37-2-128.
- [33] Simonen-Jokinen TL, Eskelinen UM, Härtel HM, Nikunen SK, Saloniemi HS, Maisi PS. Gelatinolytic matrix metalloproteinases-2 and -9 in tracheobronchial lavage fluid obtained from calves with concurrent infections of *Pasteurella multocida* and *Mycoplasma bovis*. *American Journal Veterinary Research*. 2005 Dec;66(12):2101-6. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.2101.
- [34] Medhi, M., Akter, F., Dhakarwal, P., Ramakrishnan, M., Bhanuprakash, V., Chaudhuri, P., & Muthuchelvan, D. (2024). Structural characterization and proteomic analysis of outer membrane vesicles from *Pasteurella multocida* strain p52. *International Journal of Advanced Biochemistry Research*, 8(8), 183–186. <https://doi.org/10.33545/26174693.2024.v8.i8c.1733>
- [35] Meuskens I, Saragliadis A, Leo JC and Linke D (2019) Type V Secretion Systems: An Overview of Passenger Domain Functions. *Frontiers in Microbiology*. 10:1163. doi: 10.3389/fmicb.2019.01163
- [36] Cao, X., Gu, L., Gao, Z., Fan, W., Zhang, Q., Sheng, J., Zhang, Y., & Sun, Y. (2024). Pathogenicity and genomic characteristics analysis of *Pasteurella multocida* serotype A isolated from Argali hybrid sheep. *Microorganisms*, 12(6), 1072. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12061072>
- [37] Petrucci, B., Dickerman, A., Lahmers, K., Scarratt, W. K., & Inzana, T. J. (2020). Polymicrobial biofilm interaction between *Histophilus somni* and *Pasteurella multocida*. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1561. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01561>
- [38] Omaleki, L., Blackall, P. J., Cuddihy, T., White, R. T., Courtice, J. M., Turni, C., Forde, B. M., & Beatson, S. A. (2022). Phase variation in the glycosyltransferase genes of *Pasteurella multocida* associated with outbreaks of fowl cholera on free-range layer farms. *Microbial Genomics*, 8(3), 000772. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000772>
- [39] Mulcahy, H., Charron-Mazenod, L., & Lewenza, S. (2008). Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS Pathogens*, 4(11), e1000213. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000213>
- [40] Petrucci, B., Briggs, R. E., Tatum, F. M., Swords, W. E., De Castro, C., Molinaro, A., & Inzana, T. J. (2017). Capsular polysaccharide interferes with biofilm formation by *Pasteurella multocida* serogroup A. *mBio*, 8(6), e01843-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01843-17>
- [41] Mutters, R., Ihm, P., Pohl, S., Frederiksen, W., & Mannheim, W. (1985). Reclassification of the genus *Pasteurella* Trevisan 1887 on the basis of deoxyribonucleic acid homology, with proposals for the new species *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella stomatis*, *Pasteurella*

anatis, and *Pasteurella langaa*. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 35(3), 309–322. <https://doi.org/10.1099/00207713-35-3-309>

[42] Jatuponwiphat, T., Chumnannuen, P., Othman, S., E-Kobon, T., & Vongsangnak, W. (2019). Iron-associated protein interaction networks reveal the key functional modules related to survival and virulence of *Pasteurella multocida*. *Microbial Pathogenesis*, 127, 257–266. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.013>

[43] Dziva, F., Muhairwa, A. P., Bisgaard, M., & Christensen, H. (2007). Diagnostic and typing options for investigating diseases associated with *Pasteurella multocida*. *Veterinary Microbiology*, 128(1–2), 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.10.018>

[44] Guan, L., Zhang, L., Xue, Y., Yang, J., & Zhao, Z. (2020). Molecular pathogenesis of the hyaluronic acid capsule of *Pasteurella multocida*. *Microbial Pathogenesis*, 149, 104380. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104380>

[45] Hatfaludi, T., Al-Hasani, K., Boyce, J. D., & Adler, B. (2010). Outer membrane proteins of *Pasteurella multocida*. *Veterinary Microbiology*, 144(1–2), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.01.027>

[46] Nguyen QH, Lai CHR, Norris MJ, Ng D, Shah M, Lai CC, Isenman DE, Moraes TF. A surface lipoprotein on *Pasteurella multocida* binds complement factor I to promote immune evasion. *PLoS Pathogens* 2025 May 6;21(5):e1012686. doi: 10.1371/journal.ppat.1012686. PMID: 40327719; PMCID: PMC12080921.

[47] Mohamed, M. A., Mohamed, M. W., Ahmed, A. I., Ibrahim, A. A., & Ahmed, M. S. (2012). *Pasteurella multocida* in backyard chickens in Upper Egypt: Incidence with polymerase chain reaction analysis for capsule type, virulence in chicken embryos and antimicrobial resistance. *Veterinaria Italiana*, 48(1), 77–86.

[48] Piorunek, M., Brajer-Luftmann, B., & Walkowiak, J. (2023). *Pasteurella multocida* infection in humans. *Pathogens*, 12(10), 1210. <https://doi.org/10.3390/pathogens12101210>

[49] Boyce, J. D., & Adler, B. (2000). The capsule is a virulence determinant in the pathogenesis of *Pasteurella multocida* M1404 (B:2). *Infection and Immunity*, 68(6), 3463–3468. <https://doi.org/10.1128/iai.68.6.3463-3468.2000>

[50] Dhayalan, A., Prajapati, A., Yogisharadhya, R., Chanda, M. M., & Shivachandra, S. B. (2024). Anti-quorum sensing and anti-biofilm activities of *Pasteurella multocida* strains. *Microbial Pathogenesis*, 197, 107085. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107085>