

INMUNIDAD FRENTE A BACTERIAS EXTRACELULARES

MODELO: Streptococcus pneumoniae

Fisiología Hematológica e Inmunología Básica y Aplicada
Ciclo Básico Clínico Comunitario - Módulo 6

Salud vs Enfermedad

Cuál es más común?



La enfermedad es la **excepción** más que la **regla**



Normalmente barreras físicas impiden el ingreso de los patógenos al organismo

Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose
------	-----	-------	-----------

Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions		
	Longitudinal flow of air or fluid	Movement of mucus by cilia	Tears Nasal cilia
Chemical	Fatty acids	Low pH	Enzymes in tears (lysozyme)
	Enzymes (pepsin)		
	Antibacterial peptides		
Microbiological	Normal flora		

Figure 2-7 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

La mayoría de los patógenos que ingresan al organismo son destruidos en pocas horas por mecanismos innatos de inducción rápida



El Sistema Inmune protege contra distintos tipos de patógenos

Tipo de patógeno	Ejemplos	Enfermedad
Bacterias, parásitos y hongos extracelulares	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Trypanosoma brucei</i> <i>Pneumocystis carinii</i>	Neumonía Tétanos Enfermedad del sueño Neumonía PC
Bacterias y parásitos intracelulares	<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	Lepra Leishmaniasis Malaria
Virus (intracelulares)	Viruela Influenza Varicella	Viruela Gripe varicela
Gusanos (extracelulares)	Ascaris Schistosoma	Ascariasis Schistosomiasis

Mecanismos Patogénicos de las Bacterias Extracelulares



**Producción TOXINAS
(exo y/o endotoxinas)**

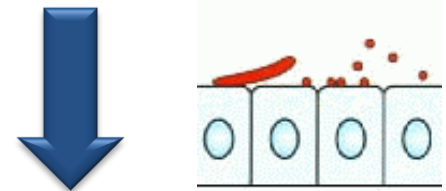


Inducción de Muerte celular de manera directa o indirecta

Ej: toxina diftérica, toxinas clostridiales



Inducción de inflamación



DAÑO TISULAR
Provocado por la propia RI del hospedero

Ej. *Streptococos*,
Staphylococos

Inmunidad frente a Bacterias Extracelulares

INMUNIDAD INNATA

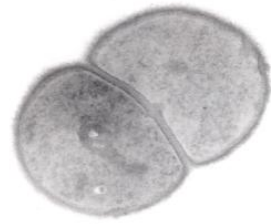
- Producción de CK pro-inflamatorias (PAMP-PRRs)
- Fagocitosis mediada por PMNs y M ϕ (Inflamación)
- Activación Sistema Complemento : vía alterna o MBL

INMUNIDAD ADAPTATIVA

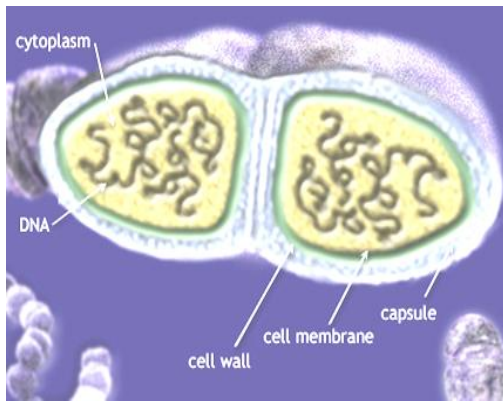
- HUMORAL
- Ac anti-cápsula opsonizantes
 - neutralización de toxinas
 - Activación vía clásica del complemento

- CELULAR
- Células Th1 : IFN- γ activa M ϕ
 - Células Th17: IL-17A - activación de PMNs

Streptococcus pneumoniae



✓ Es uno de los principales patógenos respiratorios humanos con muy altas tasas de morbi-mortalidad, en todo el mundo.

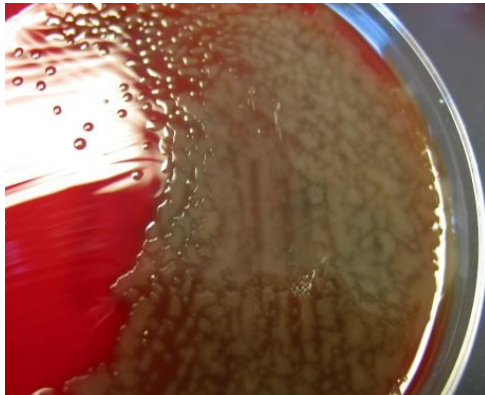


✓ Diplococo Gram-positivo, α - hemolítico.

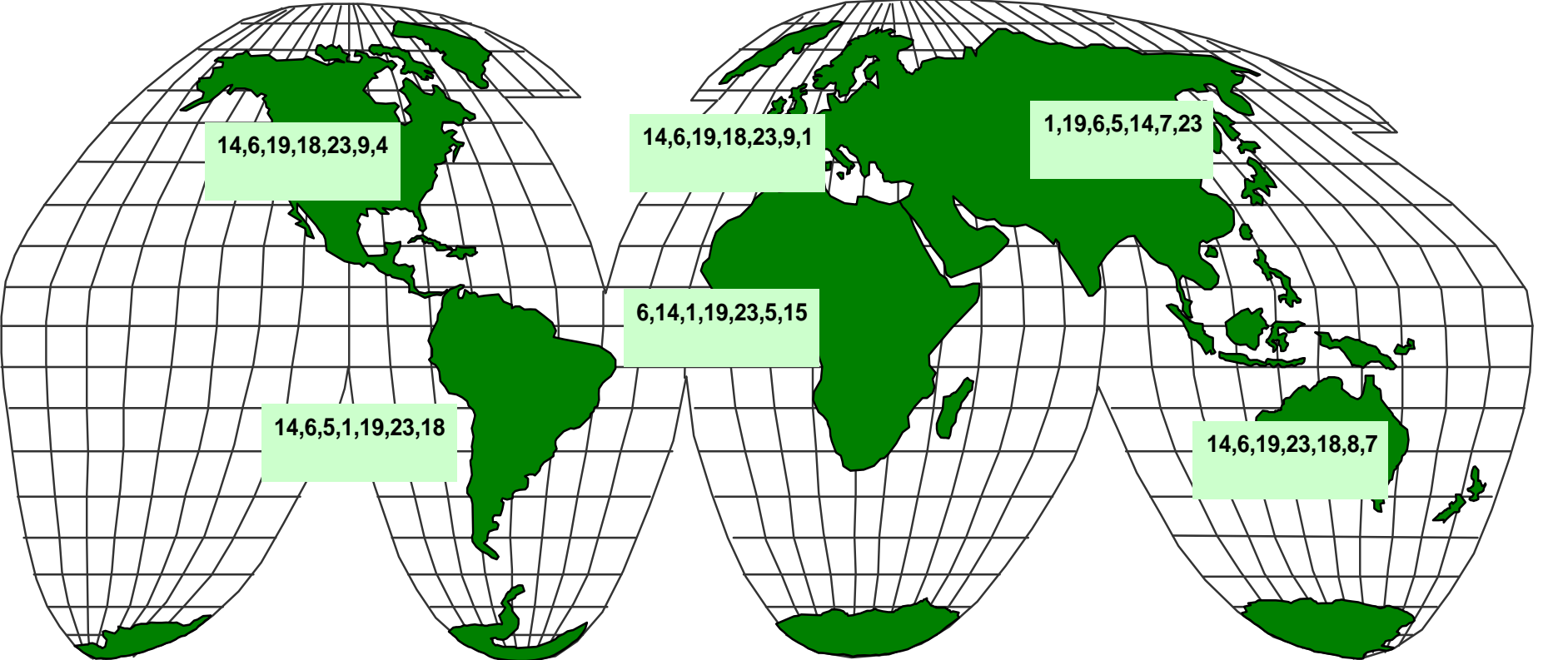
✓ Cápsula polisacáridica, principal factor de virulencia (propiedades anti-fagocíticas).

✓ Los distintos PS capsulares determinan que existan más de 90 serotipos distintos.

✓ La prevalencia de los distintos serotipos difiere en función de la región geográfica y de la edad del hospedero, así como también del sitio de infección y del potencial invasivo.



La prevalencia de los distintos serotipos depende de la región geográfica



A world map with a grid, where continents are colored green. Five light green callout boxes are placed over different regions, each containing a list of numbers representing serotypes. The regions are North America, South America, Europe, Africa, and Australia.

14,6,19,18,23,9,4

14,6,19,18,23,9,1

1,19,6,5,14,7,23

6,14,1,19,23,5,15

14,6,5,1,19,23,18

14,6,19,23,18,8,7

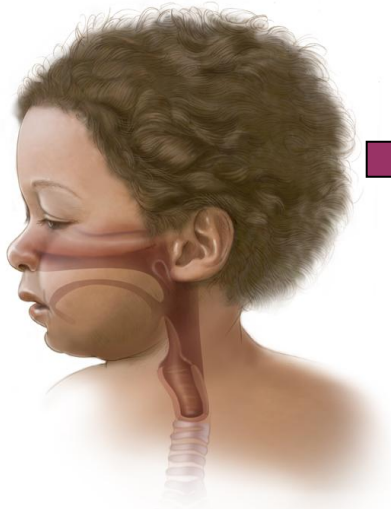
Progresión de la enfermedad neumocócica

1. Colonización nasofaríngea

Asintomática

En general no causa enfermedad

Es eliminada por el sistema inmune del hospedero



2. Diseminación primaria

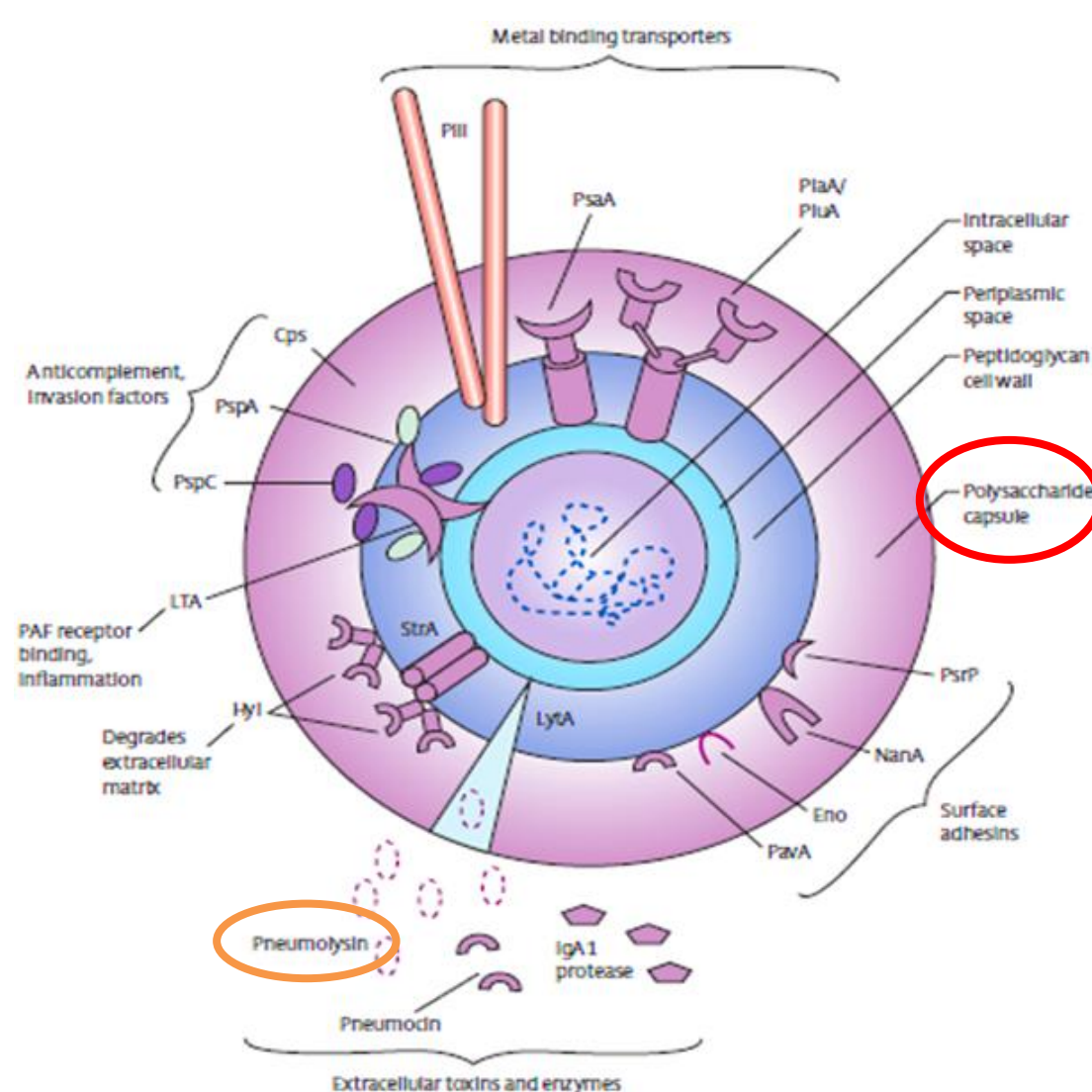
- ✓ Otitis media
- ✓ Sinusitis
- ✓ Neumonía no bacteriémica

3. Bacteriemia

4. Diseminación secundaria

- ✓ Neumonía
- ✓ Meningitis
- ✓ Artritis
- ✓ Osteomielitis

Principales atributos de virulencia de *Streptococcus pneumoniae*



CAPSULA POLISACARÍDICA

- *Previene la eliminación mecánica por acción del mucus

- *Carga negativa: impedimento estérico para interacción con receptores en fagocitos

- *También reduce exposición a algunos antibióticos

- ***Neumolisina**: Citotoxina formadora de poros en la membrana

- *Liberada durante la autólisis

- *Muchos efectos patológicos
inhibición batido ciliar

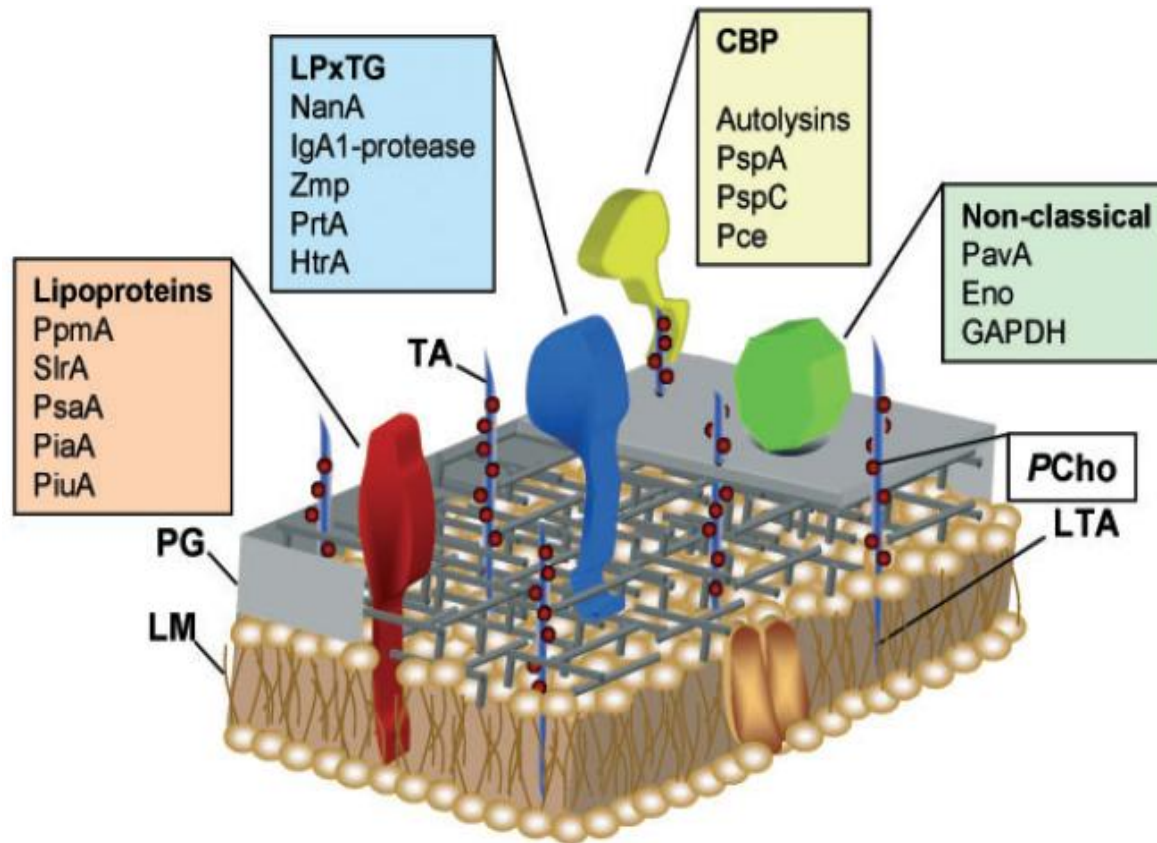
- * activar TCD4+

- * impedir estallido respiratorio en fagocitos

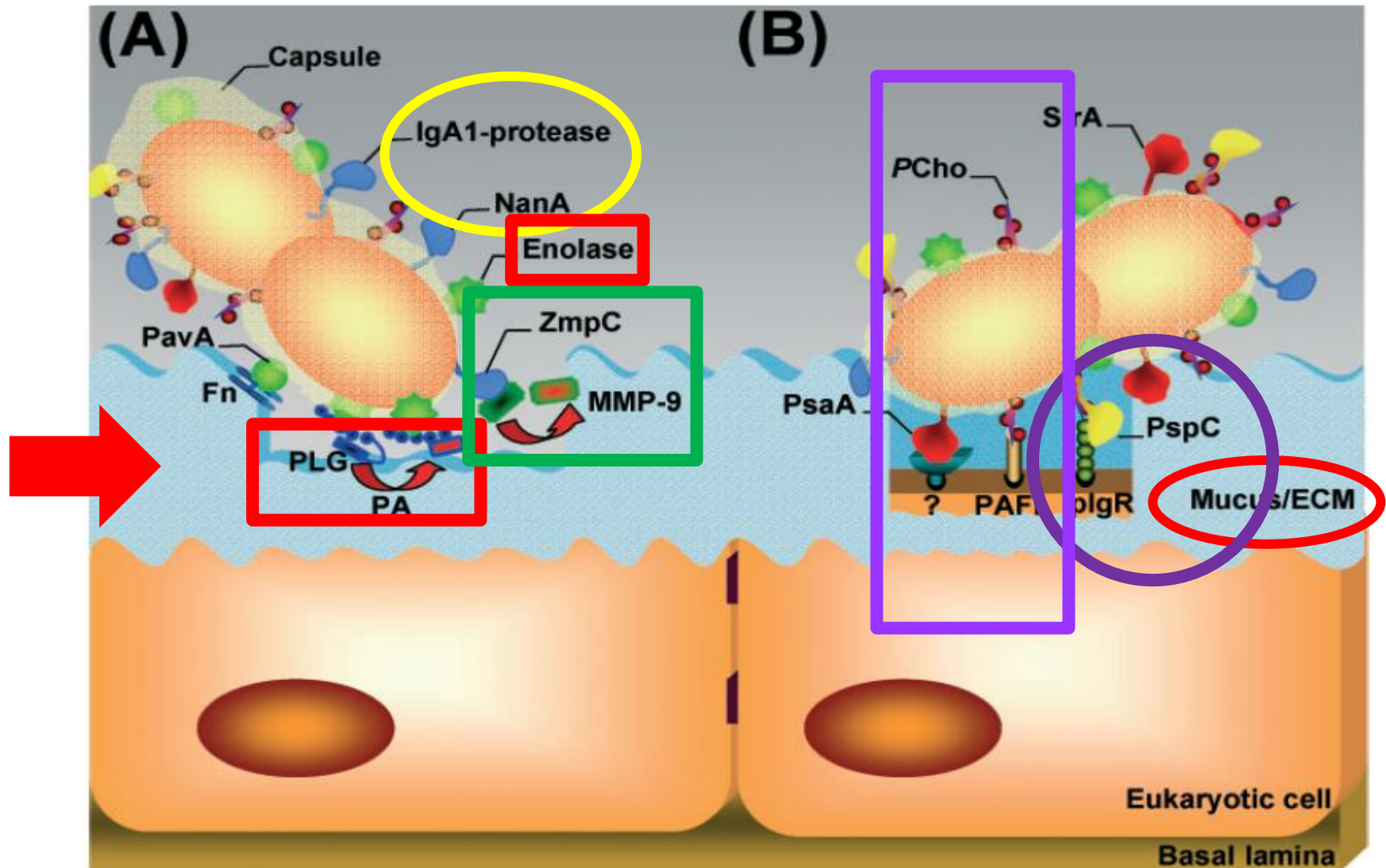
- * inducir CK y QK inflamatorias

- *activar inflamación

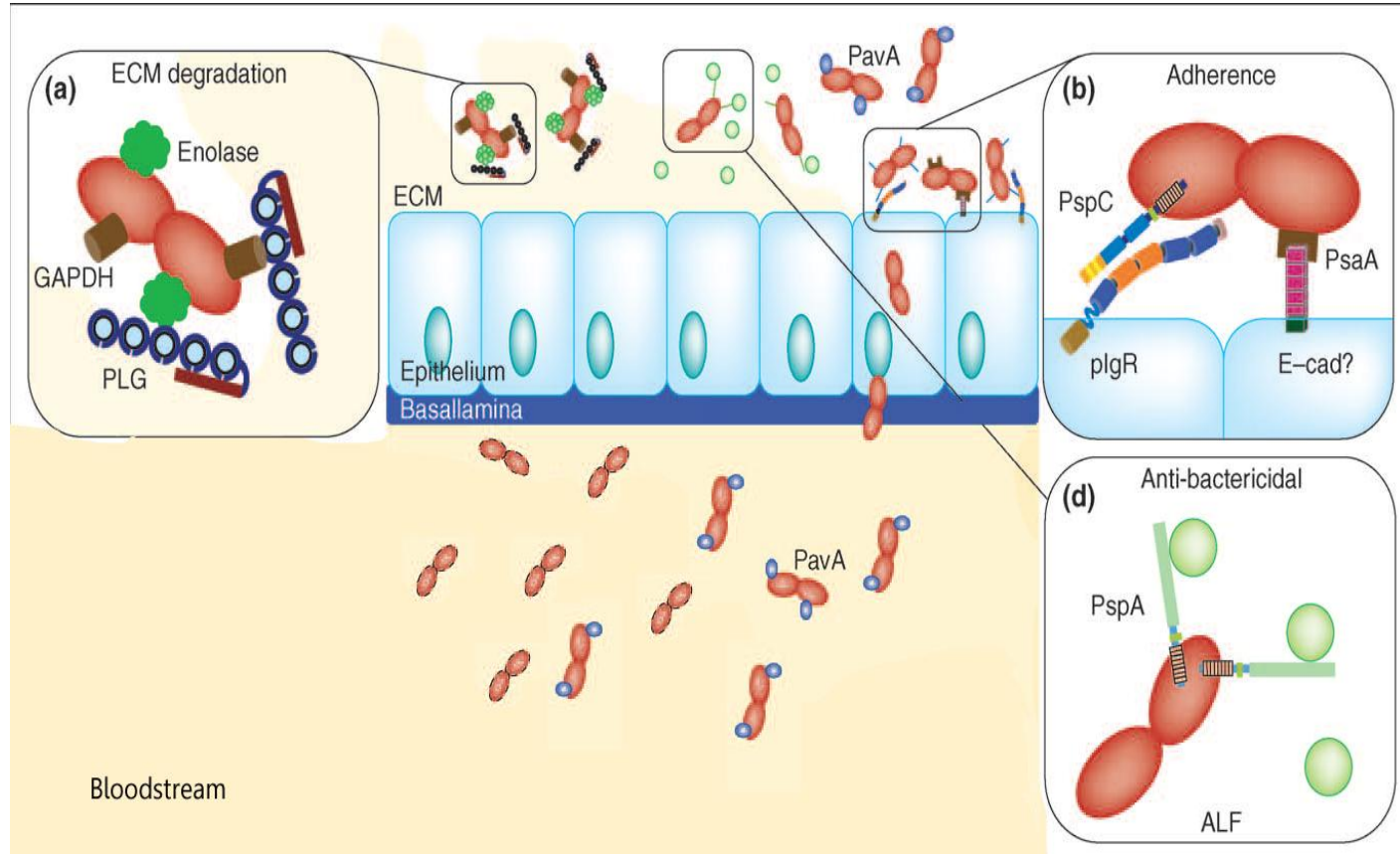
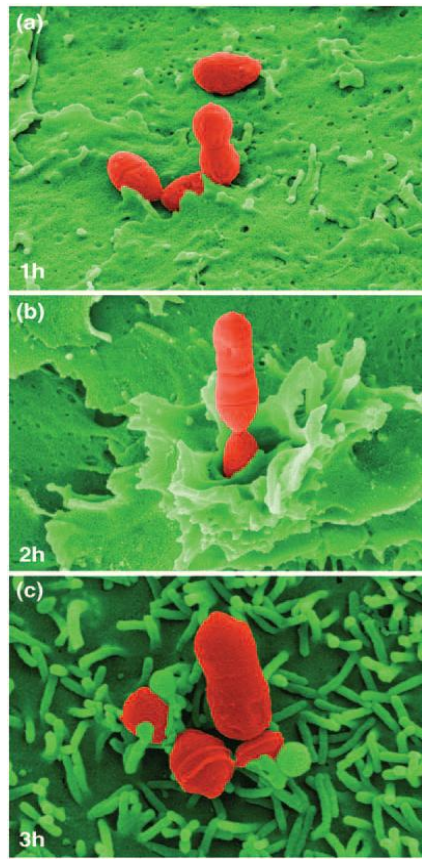
Modelo esquemático de la pared celular externa de neumococo y de sus proteínas de superficie



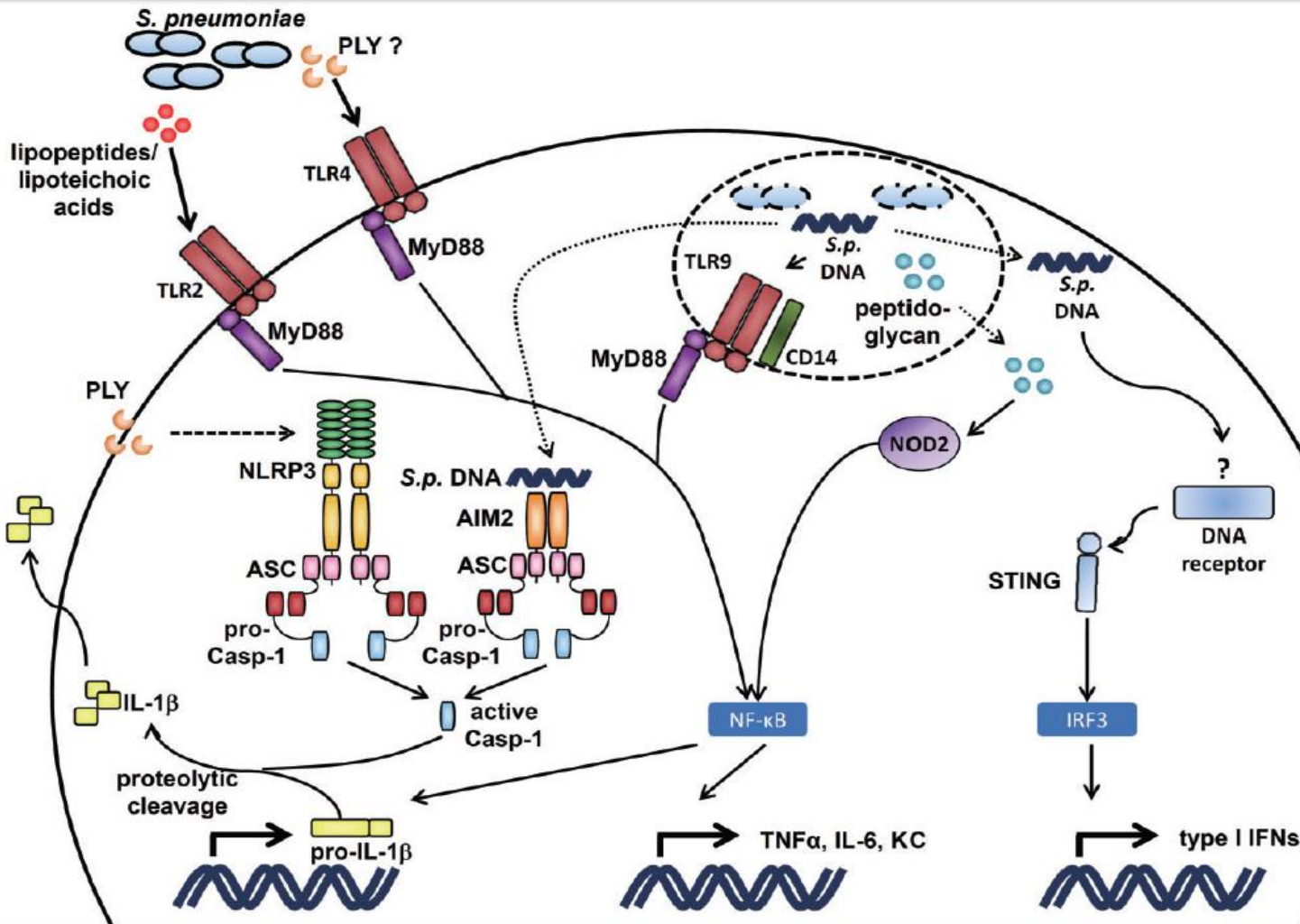
Interacciones de las proteínas de superficie de neumococo con el hospedero durante la colonización



La trans migración de neumococo a través de las células epiteliales permite acceso al torrente sanguíneo y su diseminación



Mecanismos de reconocimiento



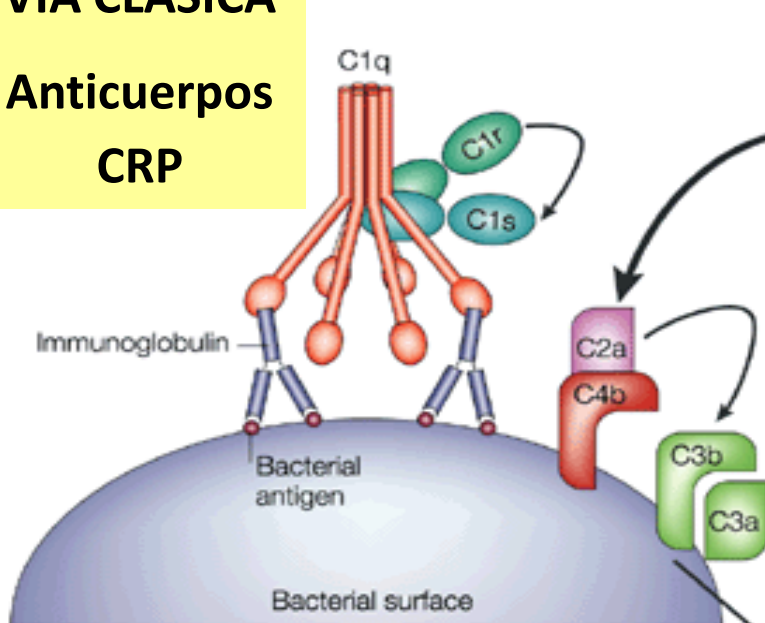
Koppe et al, 2012..

Interacción PRRs- PAMPs desencadena producción citoquinas proinflamatorias y reclutamiento celular

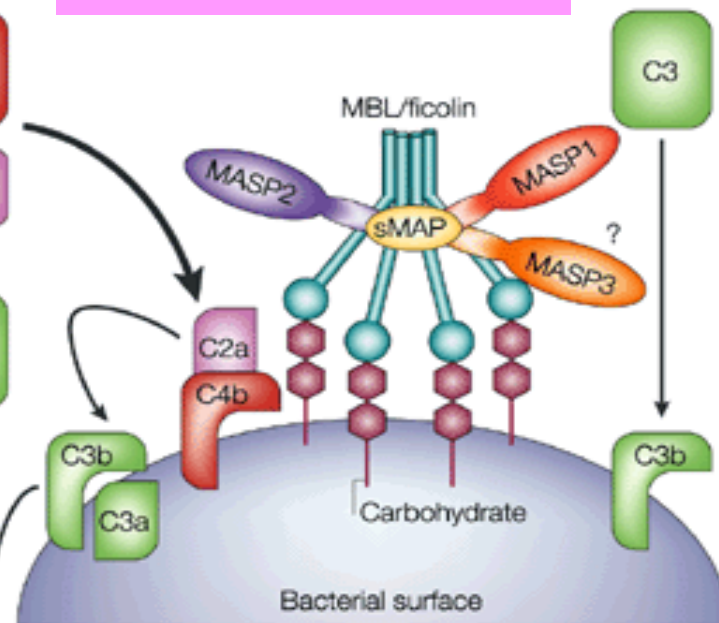
Sistema de complemento

VÍA CLÁSICA

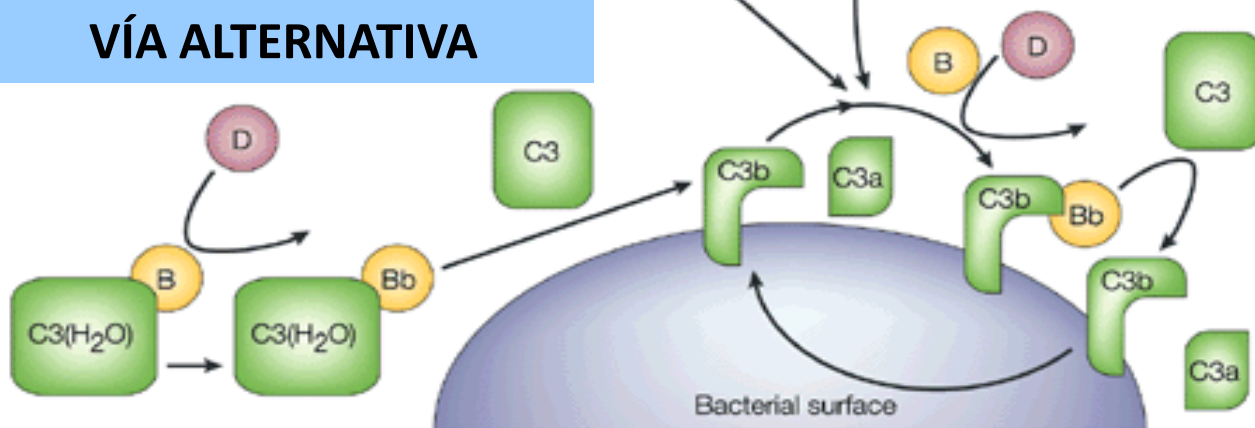
Anticuerpos
CRP



VÍA DE LAS LECTINAS



VÍA ALTERNATIVA



Sistema Complemento: importancia en la infección por neumococo

CLÁSICA

ALTERNATIVA

MBL

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Reclutamiento
células
inflamatorias

Opsonización de
patógenos

Muerte del
patógeno

Mediadores solubles
C5a, C3a

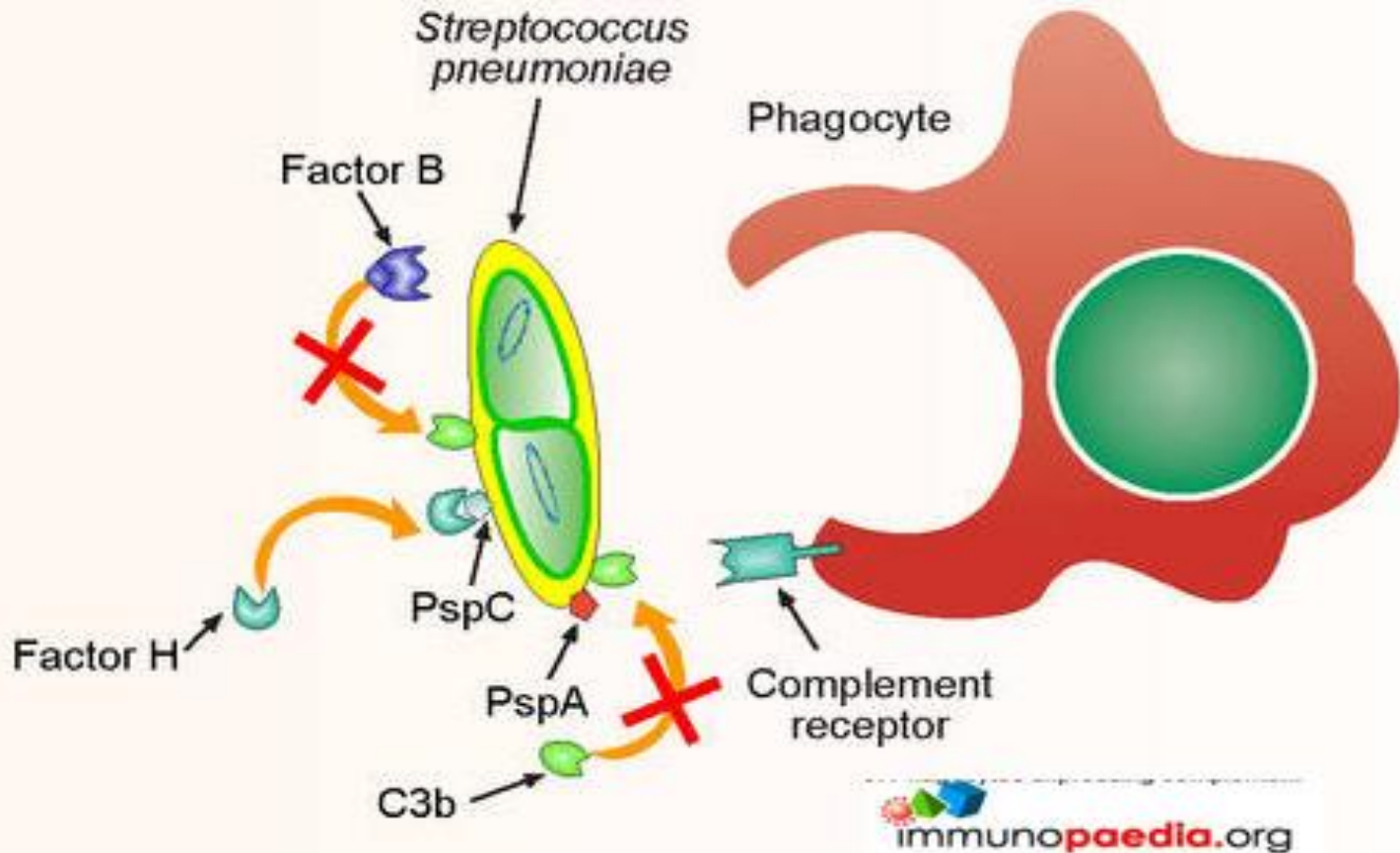
C3b que se une a CR3
en la sup de fagocitos

Complejo de
ataque a
membrana (**MAC**),
No se forma en
neumococo

Ac. naturales
CRP

Menos importante,
(PG, ác. Lipoteicoico)

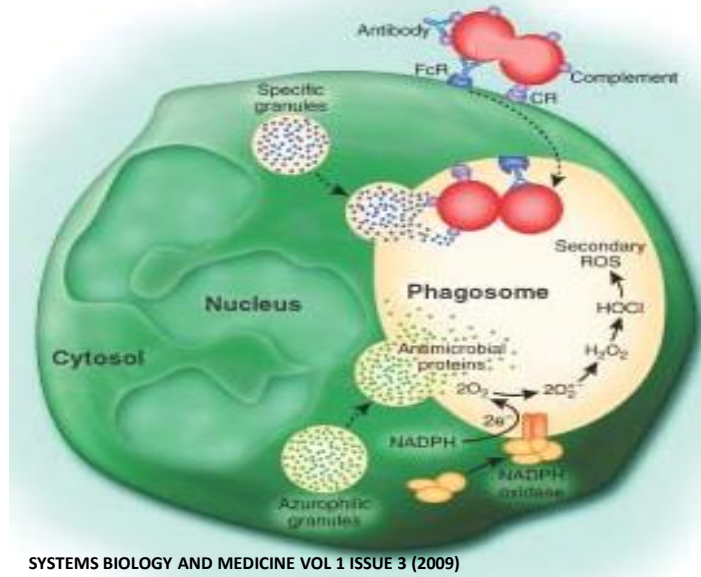
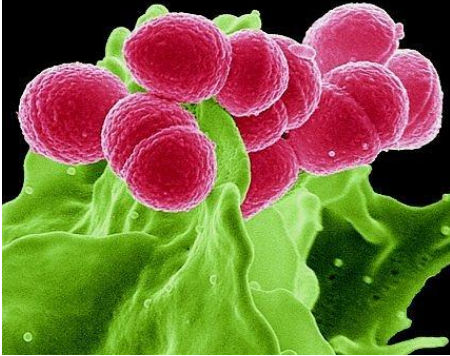
Evación de la activación del sistema de complemento por neumococo.



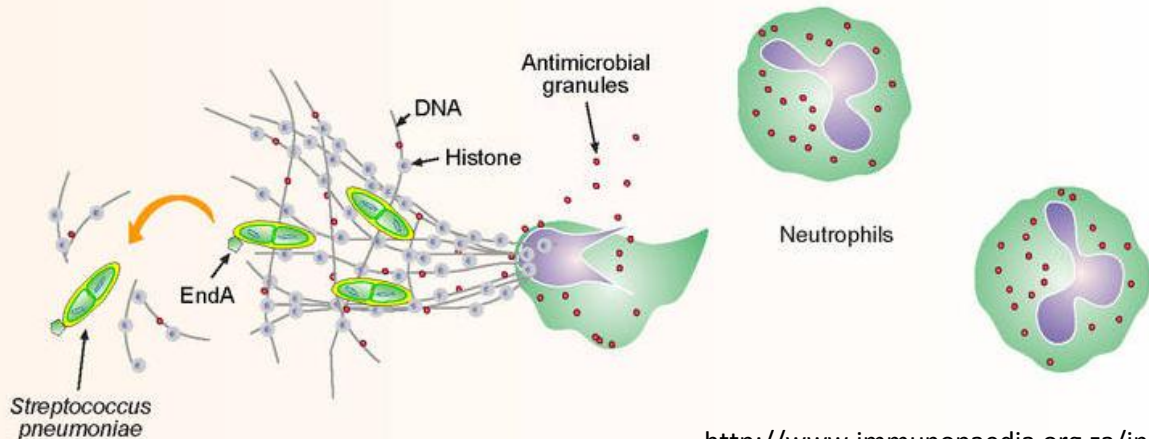
El neumococo expresa moléculas de superficie como PspA que inhiben la unión de C3b a la superficie evitando la activación de la vía alterna. PspC se une al factor H, un regulador negativo de la vía alterna. Por este medio se inhibe la captación y destrucción por parte de fagocitos portadores de receptores de complemento.

Opsonofagocitosis: Importancia de los PMNs en la defensa frente a neumococo

PNAS September 16, 2003
vol. 100 no. 19 10948-10953



Fagocitosis



Formación de NETs

Colonización nasofaríngea

COLONIZACIÓN

Mecanismos efectores

Mecanismos Innatos

Factores
epiteliales

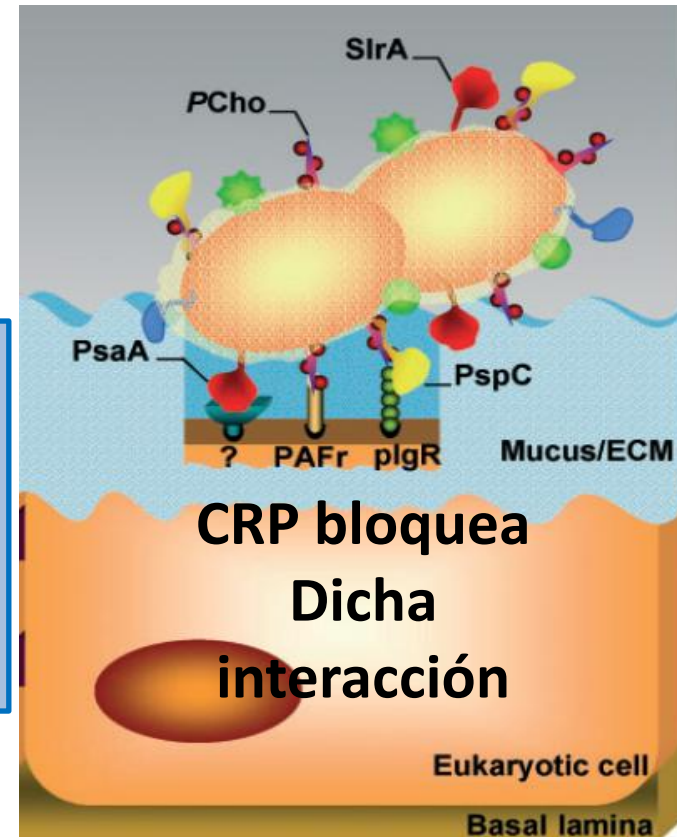


Proteína C Reactiva
Activa complemento
por vía clásica, inhibe
adhesión bacteriana al
epitelio, potencia
fagocitosis

Factores
solubles



Complemento
Opsonofagocitosis
*Aún se debate su rol en
la colonización...*



COLONIZACIÓN

Mecanismos Efectores

Mecanismos Adaptativos

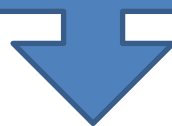
Anticuerpos
en
secreciones



IgM, IgA secretoria

Neutraliza bacteria, evitando adhesión al epitelio. Rol discutido en la protección. Neumococo presenta metaloproteasas capaces de inactivarla

Anticuerpos
en suero



IgG

Acs serotipo específicos opsonizan la bacteria para su fagocitosis

Componentes
celulares



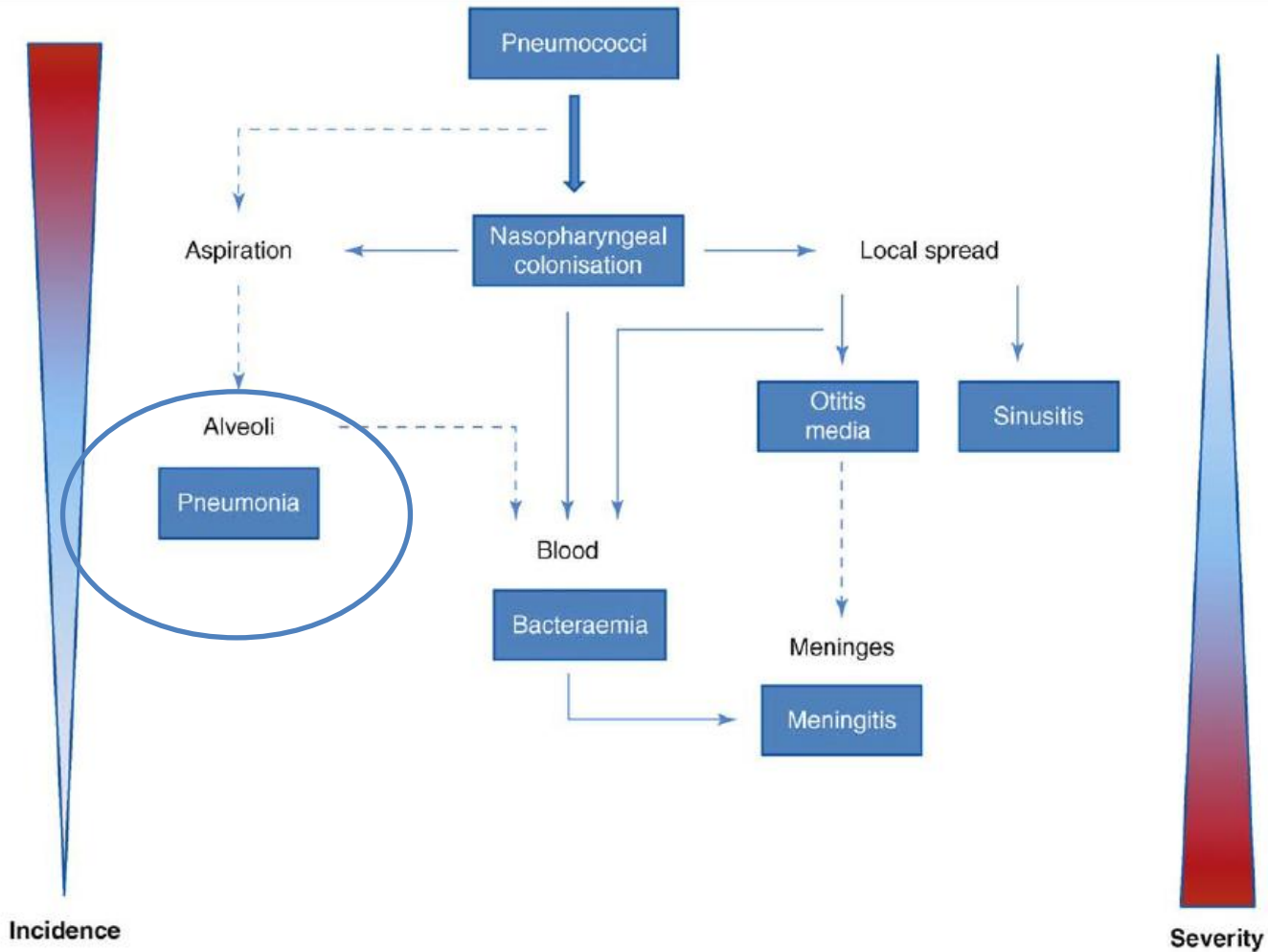
Células T

Células Th17 induce reclutamiento y activación de PMN

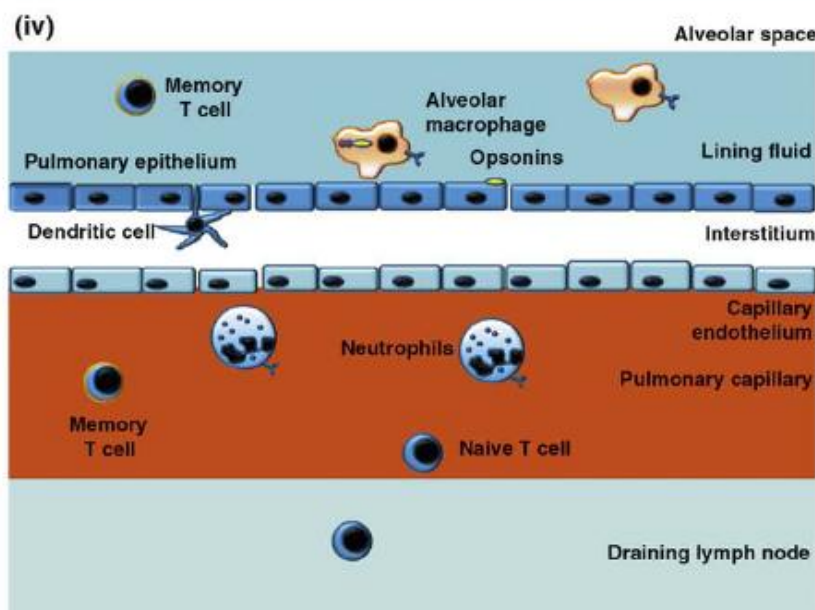
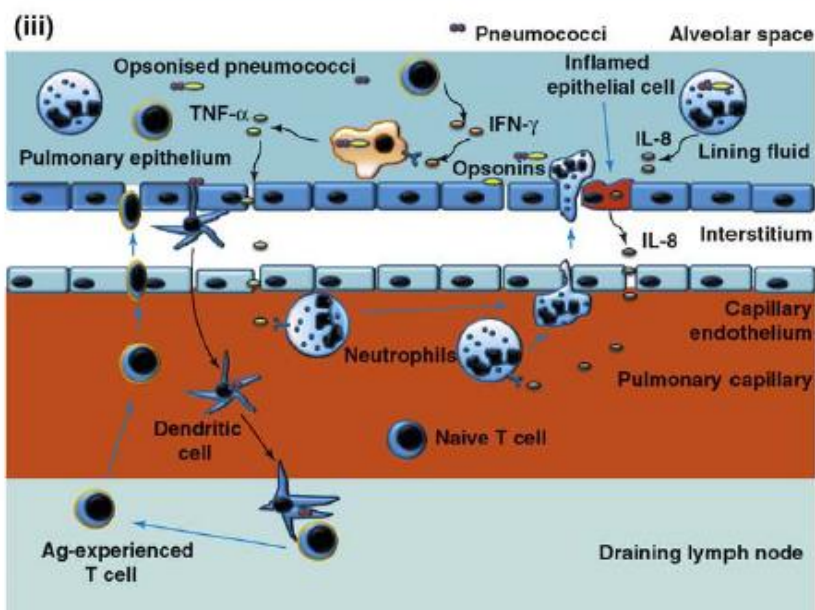
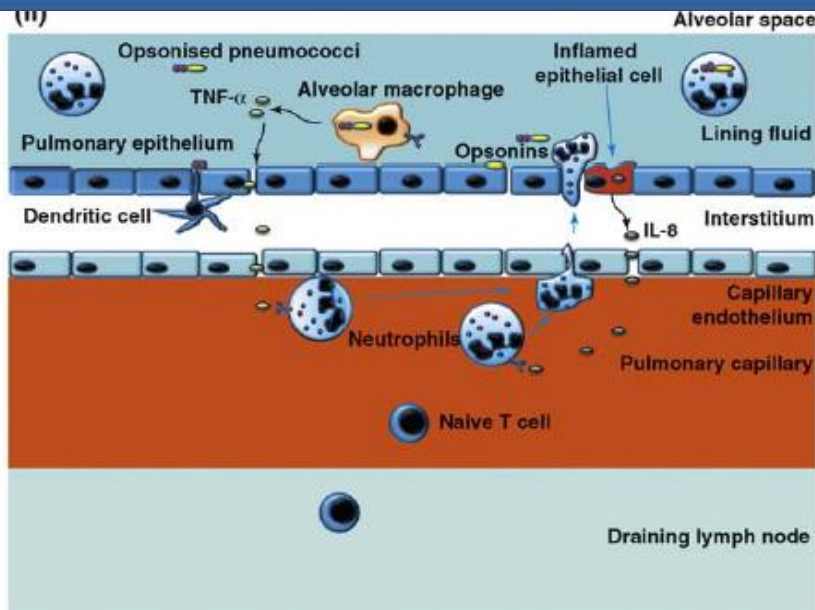
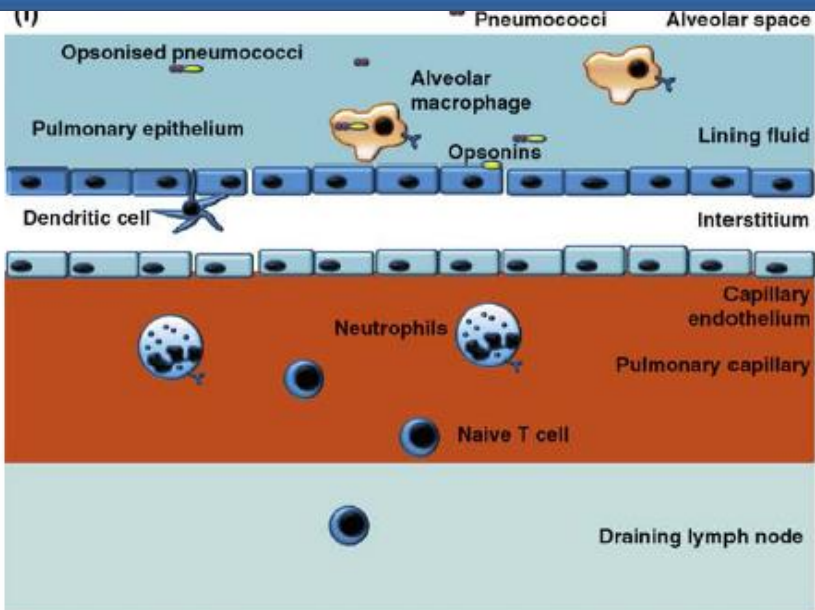
Mecanismos de evasión durante la colonización

Factores de virulencia neumocócicos	Rol principal en colonización
Cápsula	Previene acción del mucus, facilita acceso a la superficie epitelial. Inhibe opsonofagocitosis.
ChoP	Unión al receptor PAF en la superficie epitelial de la nasofaringe humana.
CbpA (PspC)	Se une al componente secretorio del receptor polimérico de Ig durante la primera etapa de la translocación a través del epitelio.
NanA, BgaA StrH	Actúa secuencialmente clivando azúcares terminales de glicoconjugados humanos que podrían revelar receptores de adherencia.

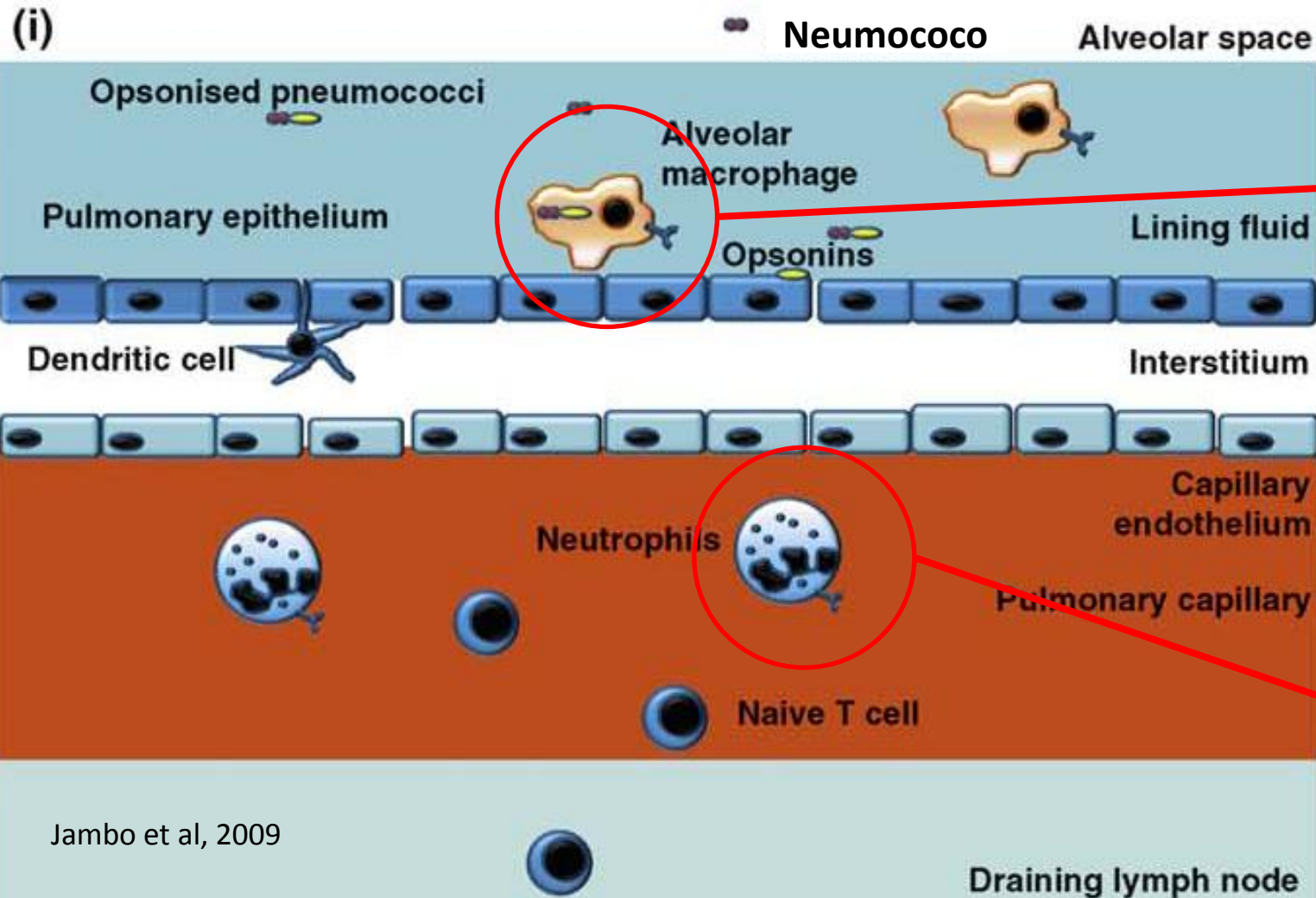
Una vez que la bacteria colonizó la nasofaringe, puede migrar y producir enfermedad



Eliminación de neumococo del TR bajo



Neumococo debe ser rápidamente eliminado del tracto respiratorio bajo, de lo contrario se desarrollará la enfermedad.

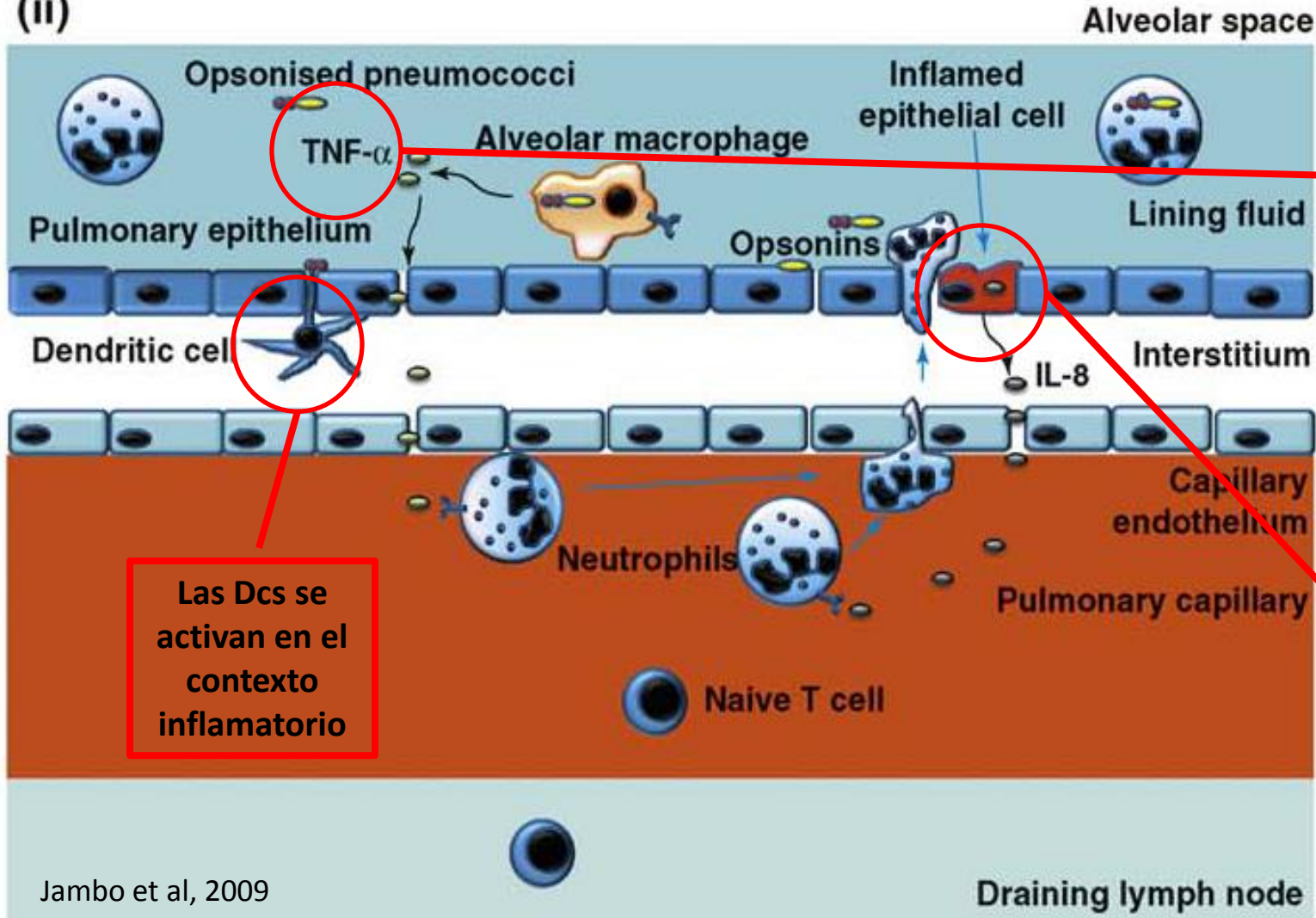


Los macrófagos alveolares (AMO) son la primera línea de defensa frente a baja carga de bacterias

Los PMN no son reclutados en las primeras etapas para prevenir excesiva inflamación

El reclutamiento de neutrófilos se produce en respuesta al crecimiento bacteriano para controlar la infección.

(ii)

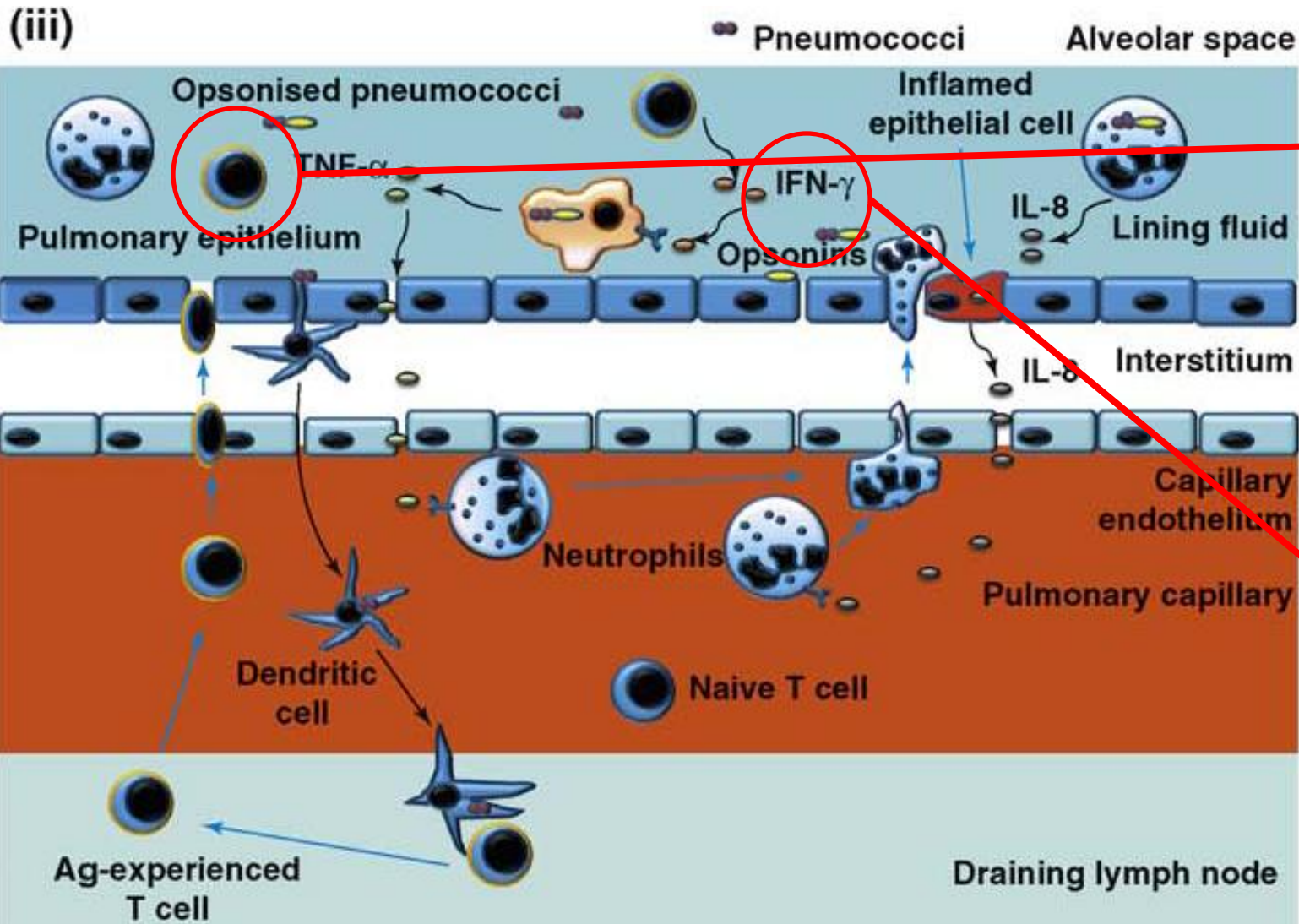


Citoquinas producidas por los AMO aumentan la permeabilidad del endotelio y facilitan la llegada de los PMN

Las Dcs se activan en el contexto inflamatorio

Las células epiteliales también producen citoquinas que atraen y activan PMNs

Seguidamente los linfocitos T activados son reclutados a los pulmones

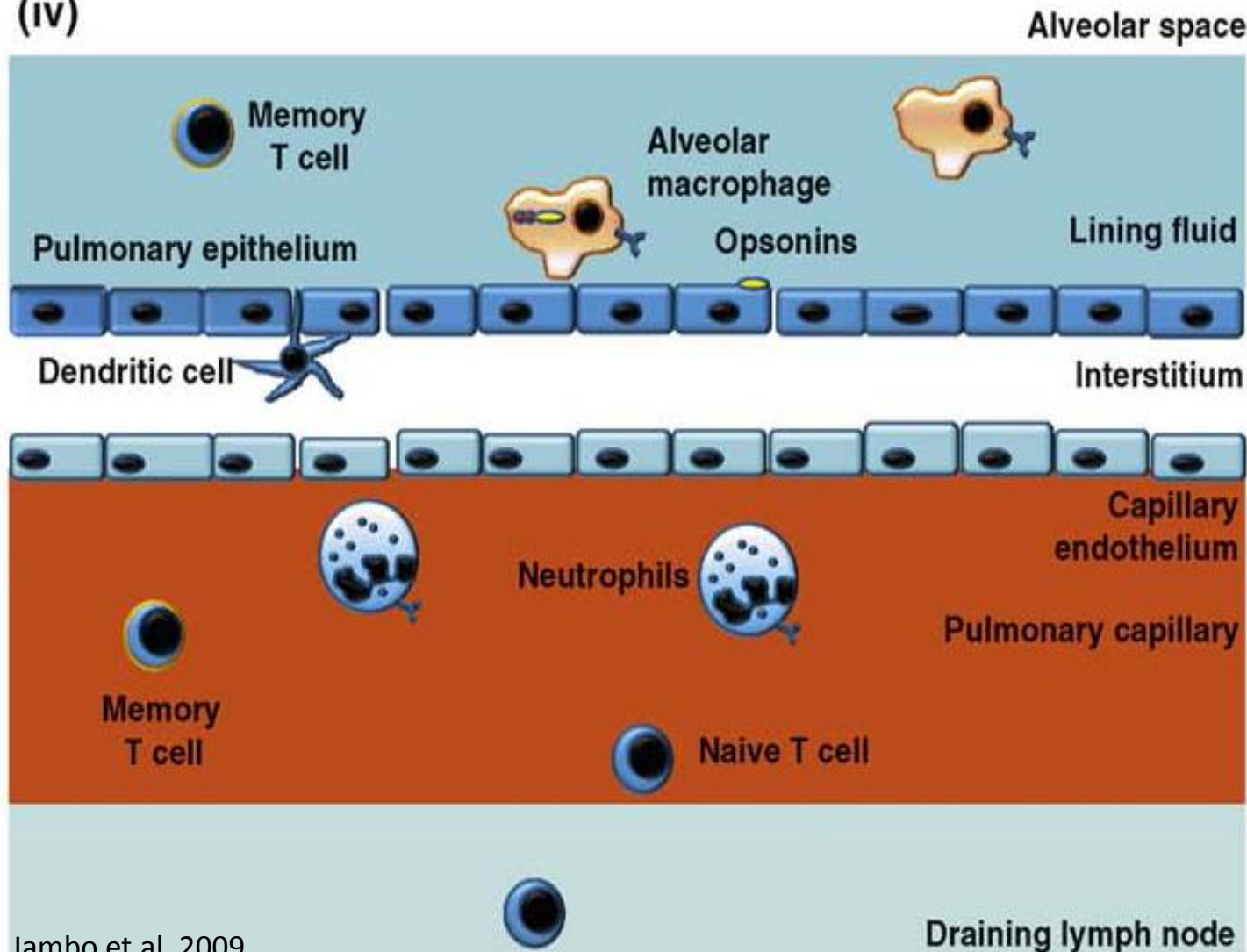


Los LT migran al pulmón tras la presentación antigénica en ganglios

El IFNgama producido por LT activa los AMO para promover fagocitosis

Las células T sobrevivientes permanecen en los alvéolos como células residentes de memoria efectora.

(iv)



Eliminación de la bacteria lleva a disminución de TNF y muerte de PMN por apoptosis.

Las células T se establecen como células T de memoria efectora

Los AMO son centrales en la reconstrucción del tejido y vuelta a la homeostasis

Respuesta de anticuerpos contra neumococo

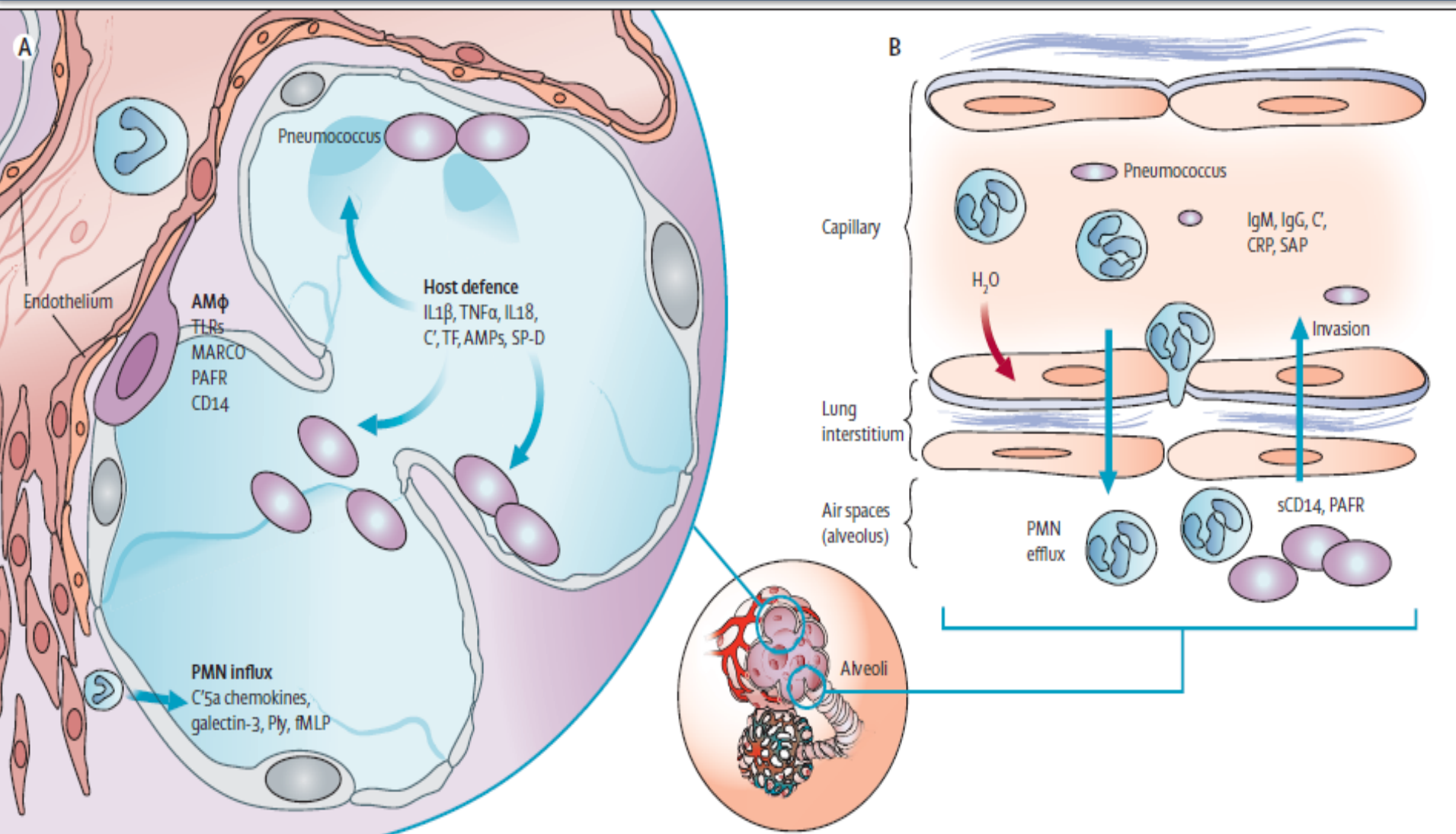
- Cada cepa o serotipo de neumococo está definido por la composición de su cápsula que le confiere diferentes propiedades antigénicas
- Los anticuerpos contra la cápsula proveen al hospedero de inmunidad serotipo-específica.
- La reactividad cruzada de estos anticuerpos para los distintos serotipos es limitada.
- Los anticuerpos frente a algunas proteínas de neumococo también parecen proteger y la protección podría cubrir más serotipos

La generación de anticuerpos anti –cápsula es la mejor estrategia del sistema inmune para mejorar la opsonización de la bacteria y facilitar su fagocitosis

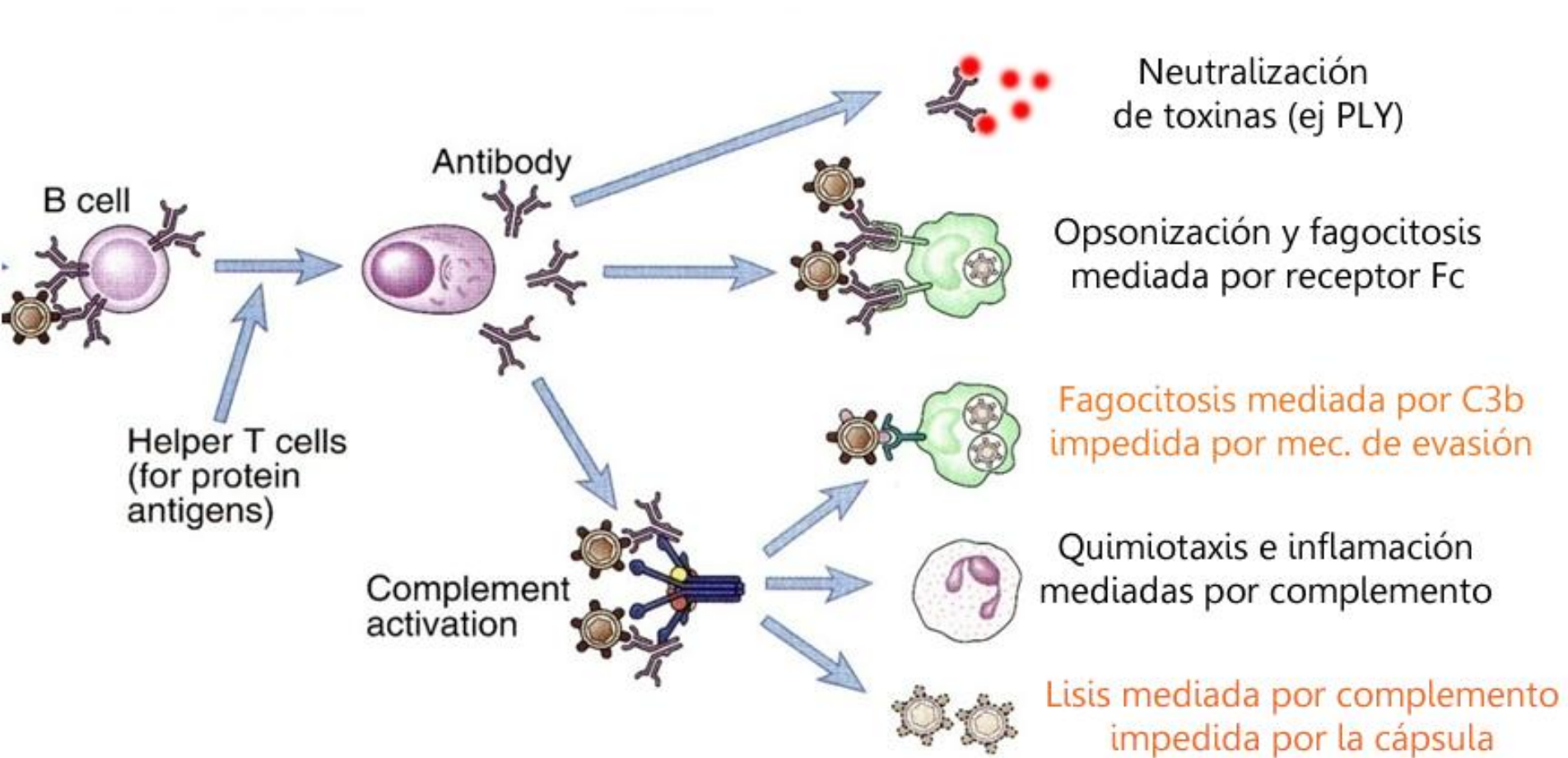
**La activación de los mecanismos
de defensa también es
responsable de la patología
durante la neumonía
neumocócica**

**El control de la inflamación es
fundamental en las vías aéreas**

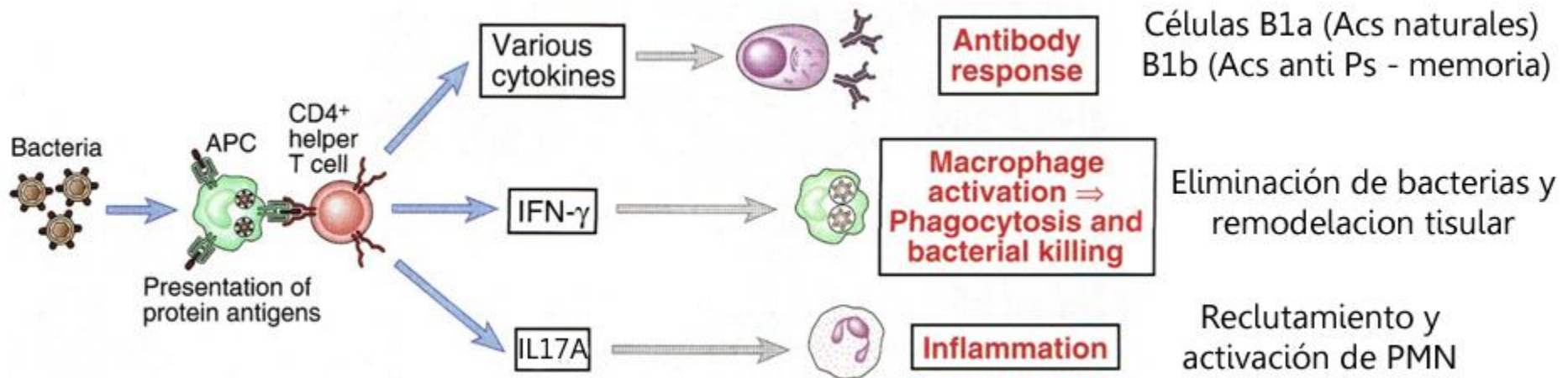
Principales eventos patológicos durante la neumonía neumocócica invasiva



Resumen Mecanismos Efectores I



Resumen Mecanismos Efectores II



Vacunas contra neumococo

**Generar Acs específicos para la cápsula
Evitar la enfermedad invasiva**

Actualmente en uso:

Vacunas polisacarídicas

23-Valente

Vacunas conjugadas PS – proteína

7-valente

13-valente

Vacuna 23-valente

- **Efectiva en adultos**
- **Buen título de Acs al menos por 5 años, pueden declinar más rápidamente si hay alguna enfermedad de base (serotipo 3 menor título de Acs)**
- **No efectiva en niños menores de 2 años**
- **Menos efectiva en ancianos o inmunocomprometidos**
- **60-70% de eficacia contra enfermedad invasiva**
- **No se ha demostrado su eficacia contra neumonía**
- **No previene la colonización, no altera la distribución de serotipos incluidos en la vacuna o no incluidos en ella**
- **Bajo costo por dosis**

Vacunas conjugadas

- Efectivas en adultos y niños menores de 2 años
- Indicada en adultos inmunocomprometidos
- 7-valente 97% de eficacia contra enfermedad invasiva causada por serotipos incluidos en la vacuna
- 89% de eficacia en prevención de enfermedad invasiva por serotipos no incluidos en la vacuna
- Menos efectiva contra neumonía y otitis
- Previene la colonización, pero se ha observado reemplazo de serotipo por otros no contenidos en la vacuna
- Alto costo por dosis