

Morella Bouchard
IDIC-ULA
2011

INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Mecanismos de Evasión de la Respuesta Inmune



Infecciones más importantes que afectan a los humanos mundialmente

- VIH
 - Tuberculosis
 - Malaria
- 

Infección vs Colonización

Virus

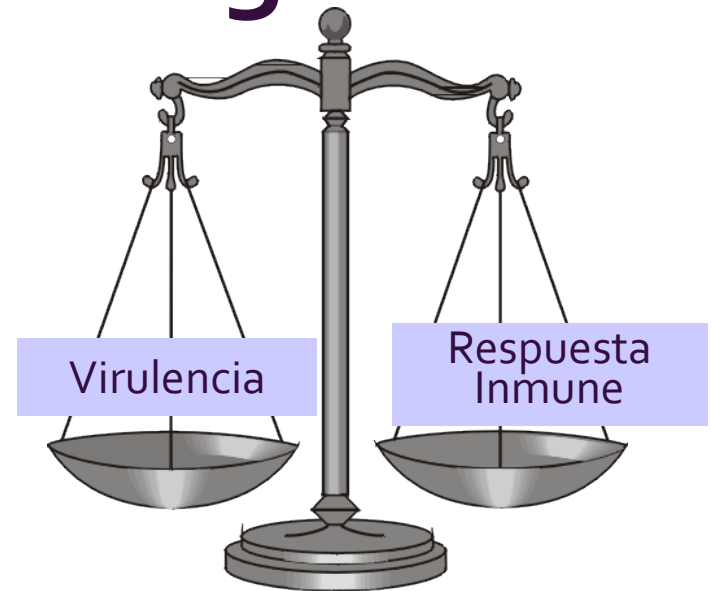
Bacterias

Hongos

Protozoarios


Helmintos

Patogenicidad



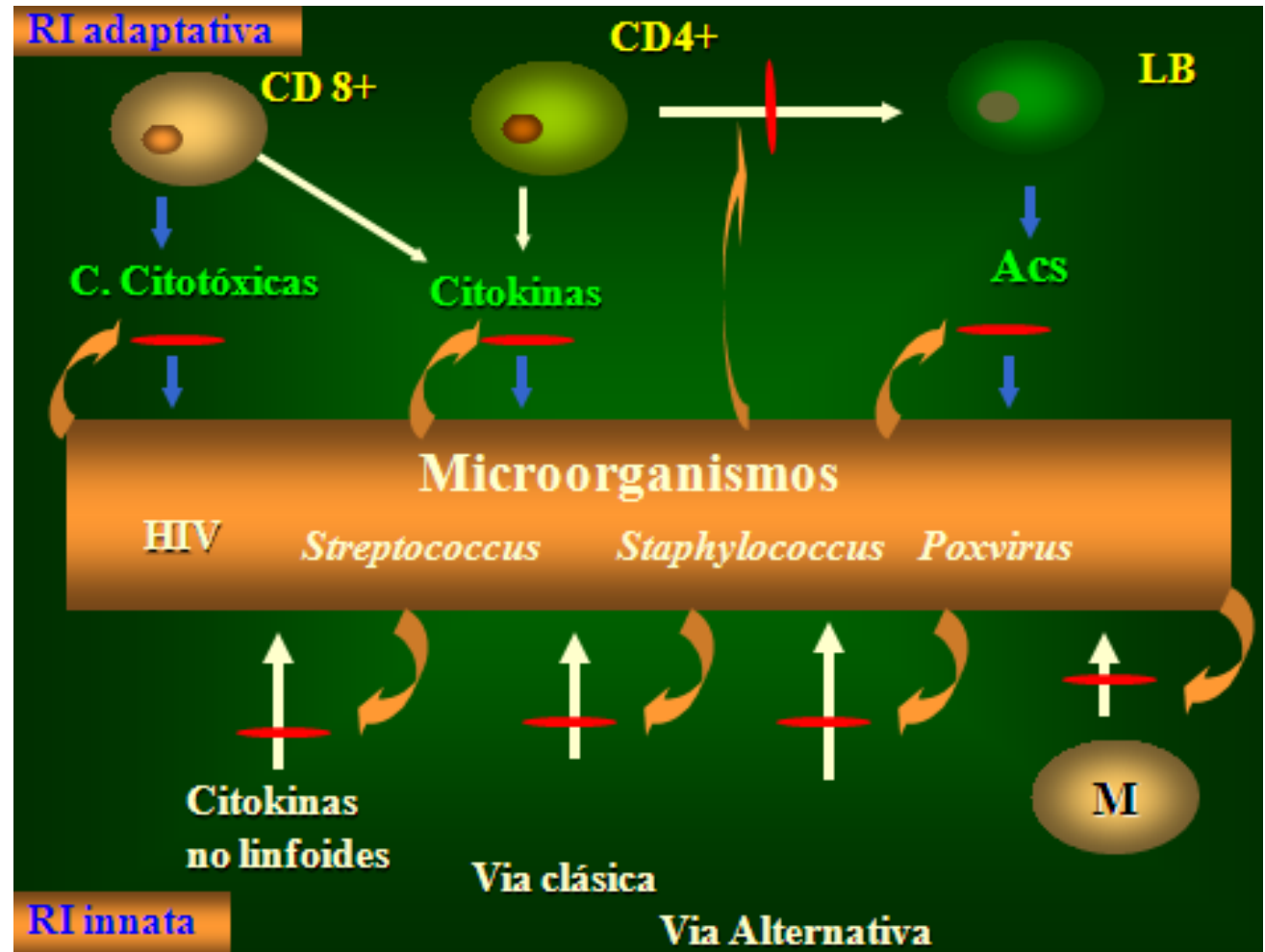


Mecanismos de daño tisular de los agentes infecciosos

- Efecto citopático directo
 - Liberación de toxinas que destruyen las células a distancia
 - Respuesta inmune del huésped
- 


Mecanismos efectores de la RI

- Inmunidad Innata y Adaptativa

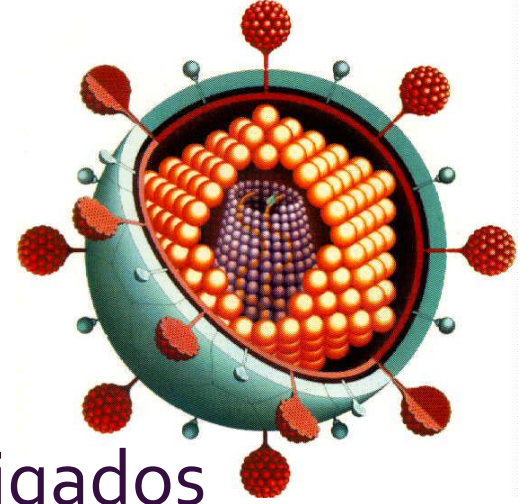




MECANISMOS DE EVASIÓN

- *Variación antigénica*
 - *Evitando la lisis mediada por COMPLEMENTO*
 - *Evasión de los sistemas microbicida*
 - a) Inhibición de la fusión entre el fagosoma y el lisosoma
 - b) Escape de la vacuola fagocítica al citoplasma
 - c) Resistencia a los sistemas de degradación de los lisosomas
 - *Inducción de supresión de la respuesta inmune*
- 

Virus



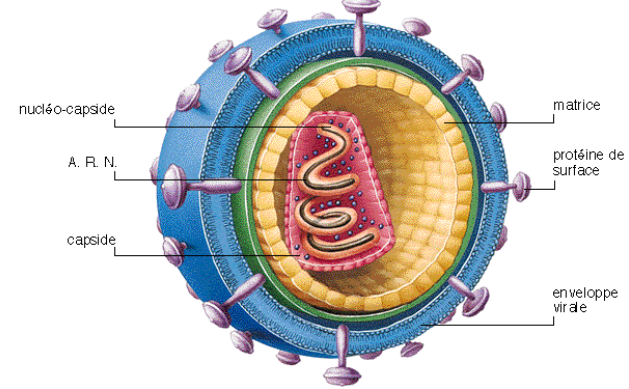
- Microorganismos intracelulares obligados
- Una vez que entran a la célula huésped pueden dañarlas o matarlas por diversos mecanismos:

Efecto citopático directo

Respuesta inmune antiviral

Transformación de la célula infectada

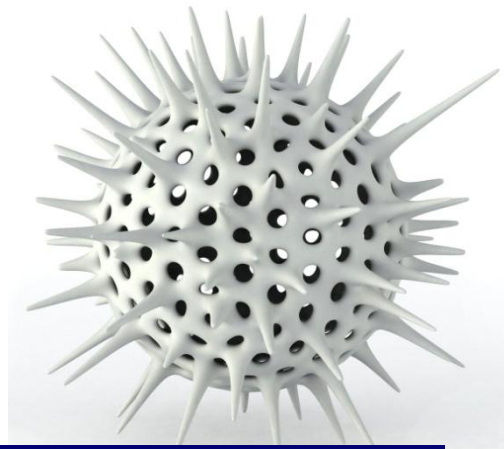
Virus



Mecanismos de RI innata

- Inhibición de la infección por los IFNs de tipo I
- Destrucción de las células infectadas por las NK

Virus



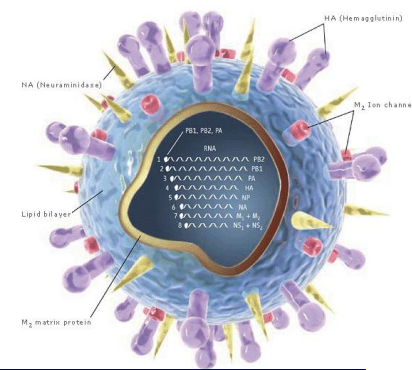
Mecanismos de RI adaptativa

- Anticuerpos que bloquean su entrada a la célula huésped
- Linfocitos T citotóxicos que destruyen las células infectadas

Mechanisms of humoral and cell-mediated immune responses to viruses

Response type	Effector molecule or cell	Activity
Humoral	Antibody (especially, secretory IgA)	Blocks binding of virus to host cells, thus preventing infection or reinfection
	IgG, IgM, and IgA antibody	Blocks fusion of viral envelope with host-cells plasma membrane
	IgG and IgM antibody	Enhances phagocytosis of viral particles (opsonization)
	IgM antibody Complement activated by IgG or IgM antibody	Agglutinates viral particles Mediates opsonization by C3b and lysis of enveloped viral particles by membrane-attack complex
Cell-mediated	IFN- γ secreted by T _H or T _C cells Cytotoxic T lymphocytes (CTLs) NK cells and macrophages	Has direct antiviral activity Kill virus-infected self-cells Kill virus-infected cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)

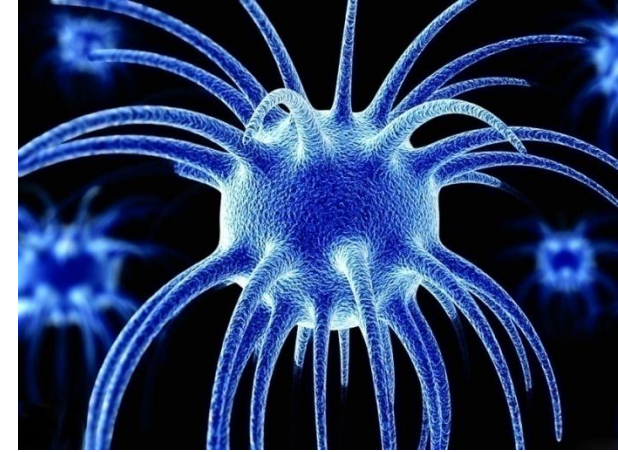
Virus



Mecanismos de evasión

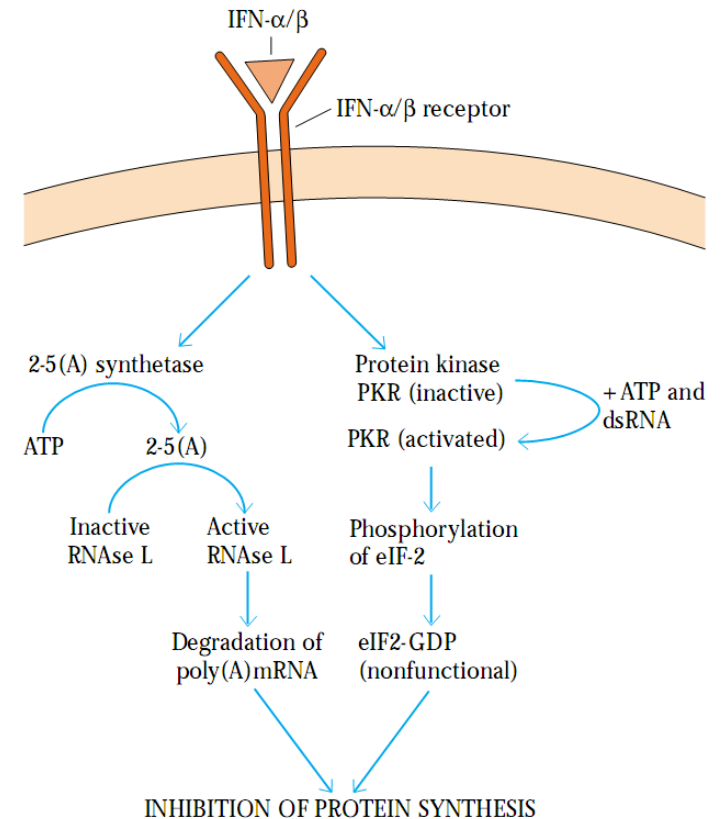
- Evitan el reconocimiento al ubicarse en sitios inmunológicamente privilegiados
- Evasión de la acción del IFN α e IFN β .
- Inhibición de la presentación antigénica
- Evasión de la destrucción mediada por el complemento
- Variación antigénica
- Producción de homólogos de los receptores de citoquinas
- Inmunosupresión

Virus

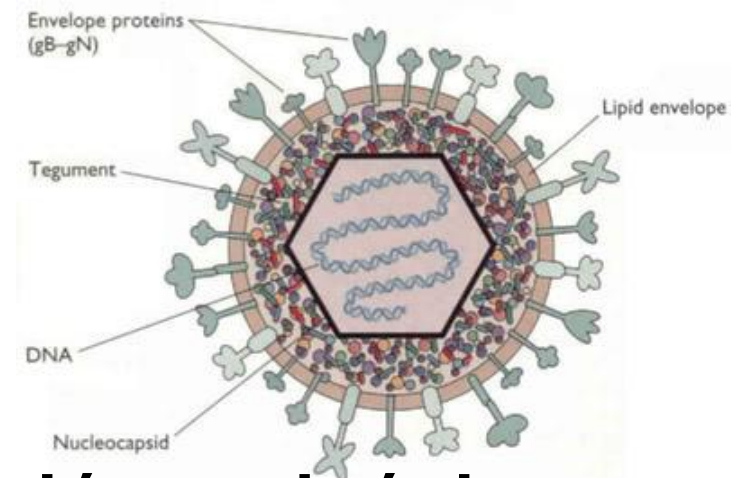


Evasión de la acción del IFN α e IFN β

- El virus de la hepatitis C bloquea o inhibe la acción del PKR

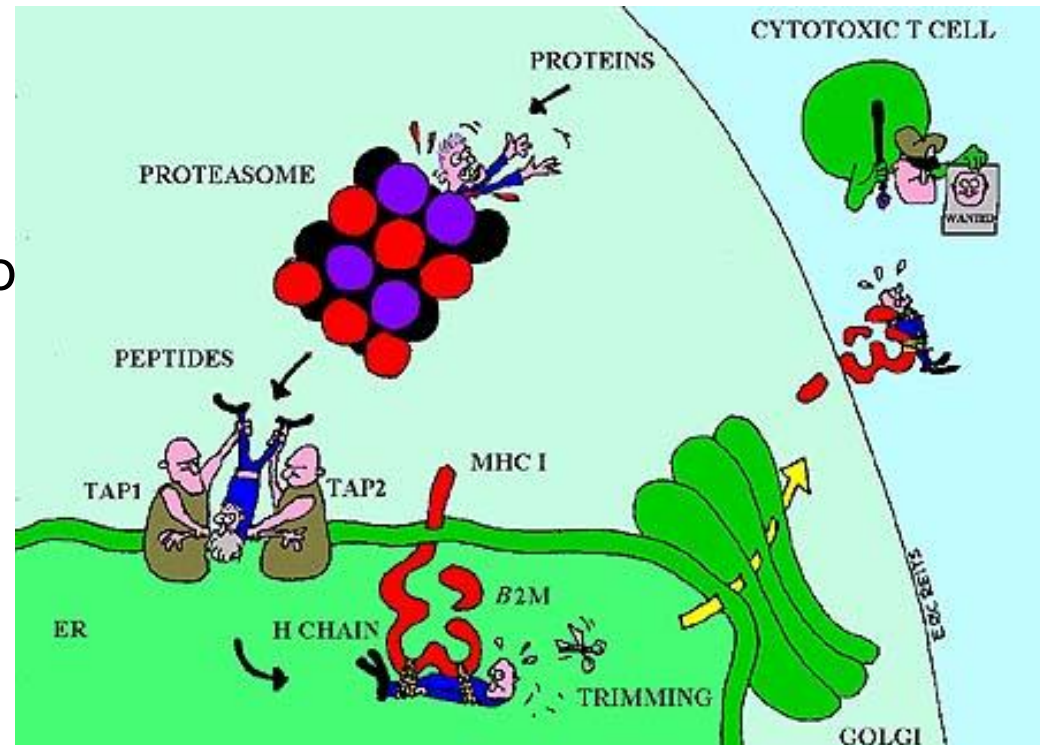


Virus

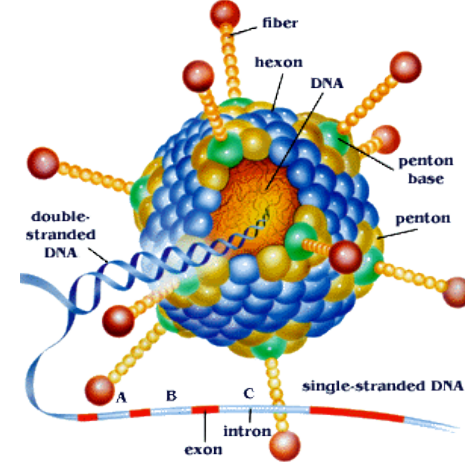


Inhibición de la presentación antigénica

- VHS-1 y VHS-2 expresan una proteína sintetizada después de la replicación viral: ICP47 que inhibe a TAP necesaria para el procesamiento antigénico
- La inhibición de TAP bloquea la distribución del Ag a MHC clase I evitando la presentación del ag viral al L TCD8+.



Virus

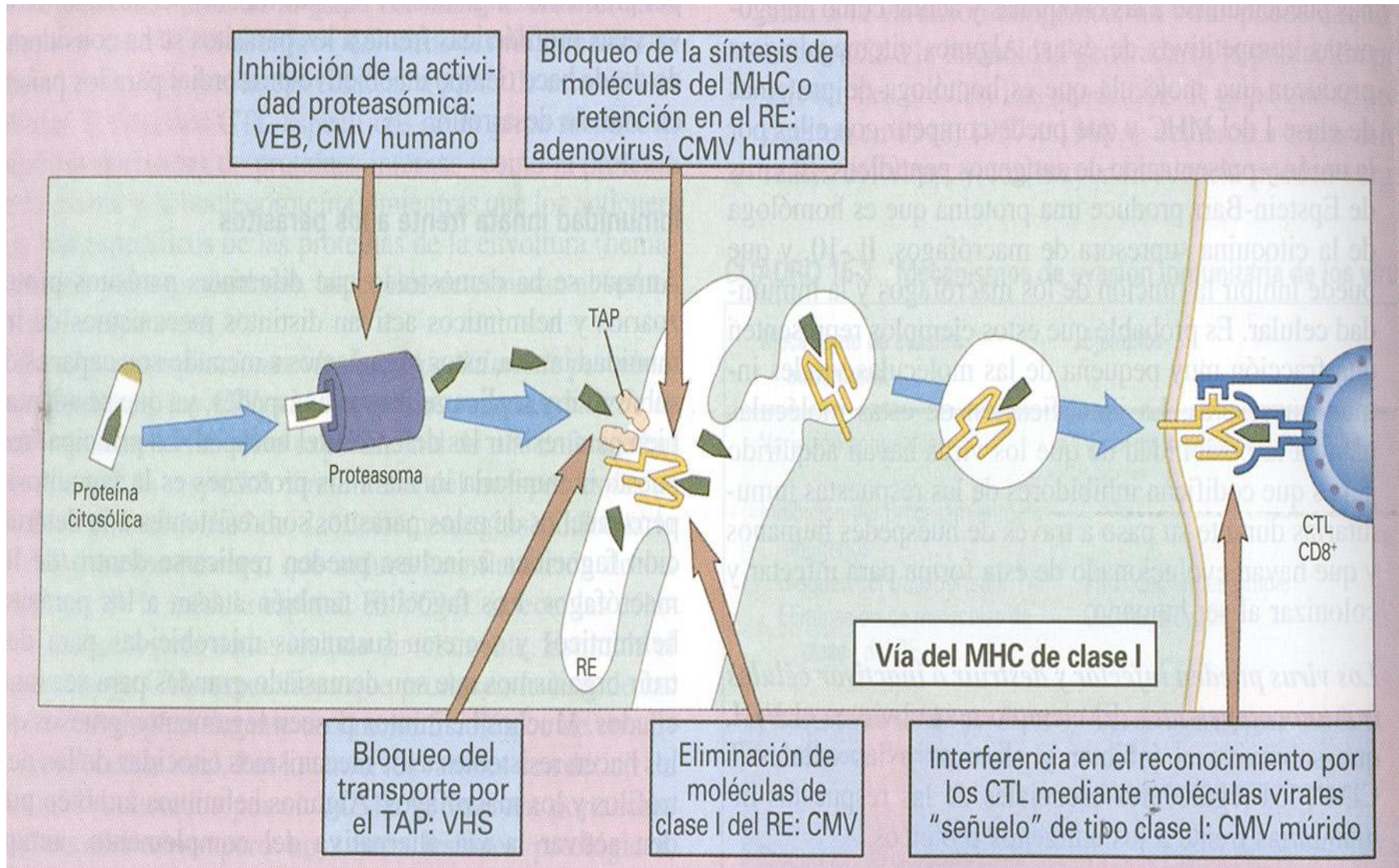


Inhibición de la presentación antigénica

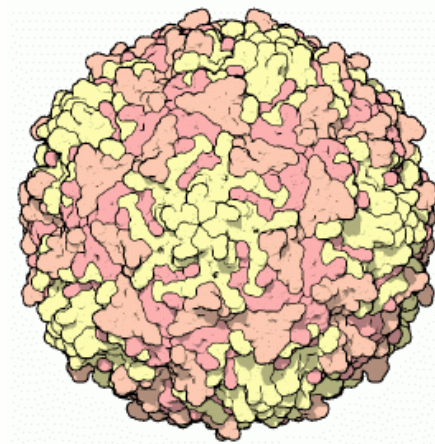
- Adenovirus y CMV disminuyen la expresión de las MHC clase I
- CMV, sarampión y VIH disminuyen los niveles de MHC clase II, bloqueando la función de los LT CD₄⁺.

Virus

Inhibición de la presentación antigénica



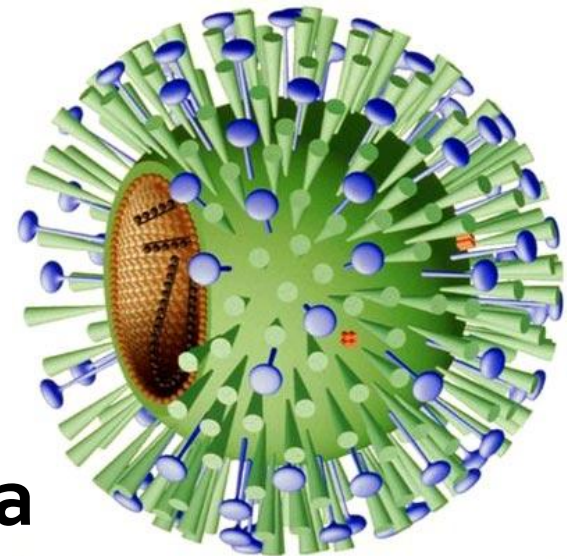
Virus



Evación de la destrucción mediada por el complemento

- El virus de la vacuna secreta una proteína que se une a C₄b inhibiendo la vía clásica.
- El VHS tiene un componente glicoproteico que se une al C₃b, inhibiendo vía clásica y alternativa

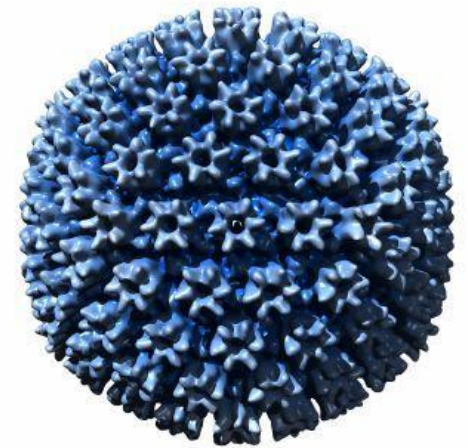
Virus



Variación antigénica

- El virus de la influenza
- VIH
- Rinovirus
- Las variaciones antigénicas ocasionan la emergencia de nuevas cepas infecciosas

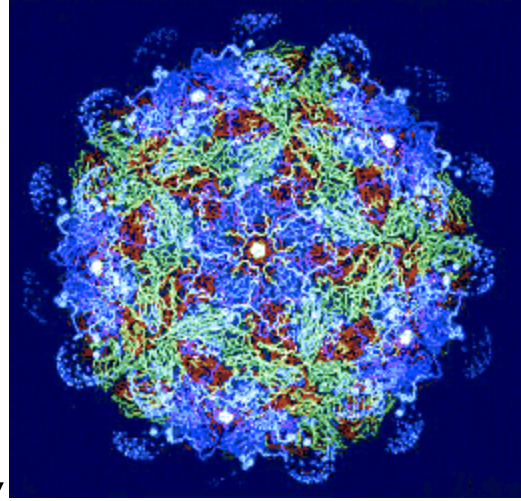
Virus



Producción de homólogos de los receptores de citoquinas

- Poxvirus: IL-1, TNF, IFN γ
- Estos homólogos pueden actuar como antagonistas competitivos

Virus

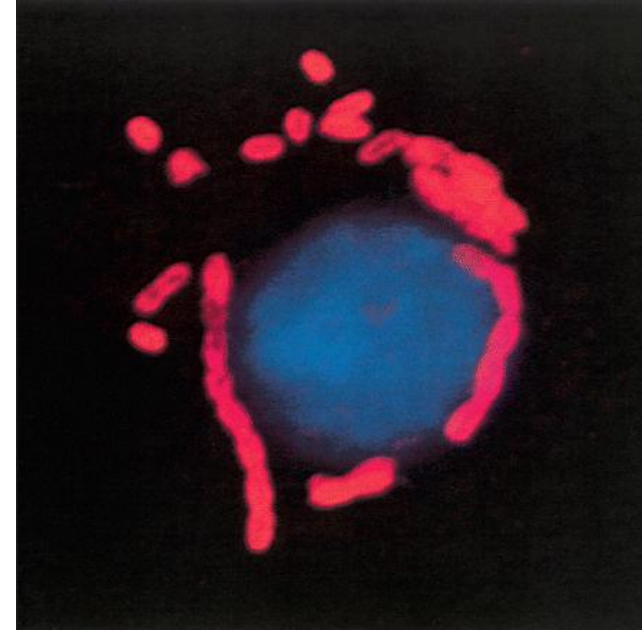


Inmunosupresión

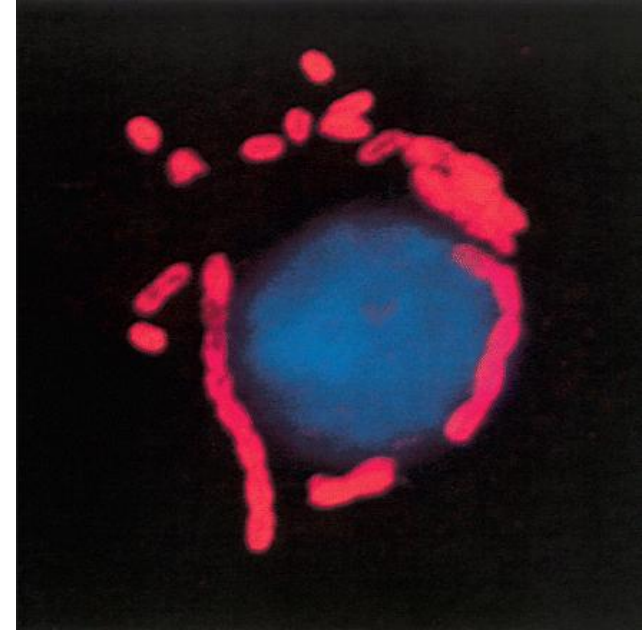
- El virus de Epstein Barr produce una proteína homóloga a la IL-10: BCRF1,
- El VIH produce infección de células inmunocompetentes

BACTERIAS EXTRACELULARES

- Bacterias capaces de replicarse fuera de las células
- Cocos Gram-positivos piogénicos o productores de pus (*Staphylococcus, Streptococcus*),
- Cocos Gram-negativos (*meningococo y gonococo*)
- Bacilos Gram-negativos (*enterobacterias, Pseudomonas, Haemophilus*)
- Bacilos Gram positivos (*Bacillus anthracis, Clostridium*)



BACTERIAS EXTRACELULARES



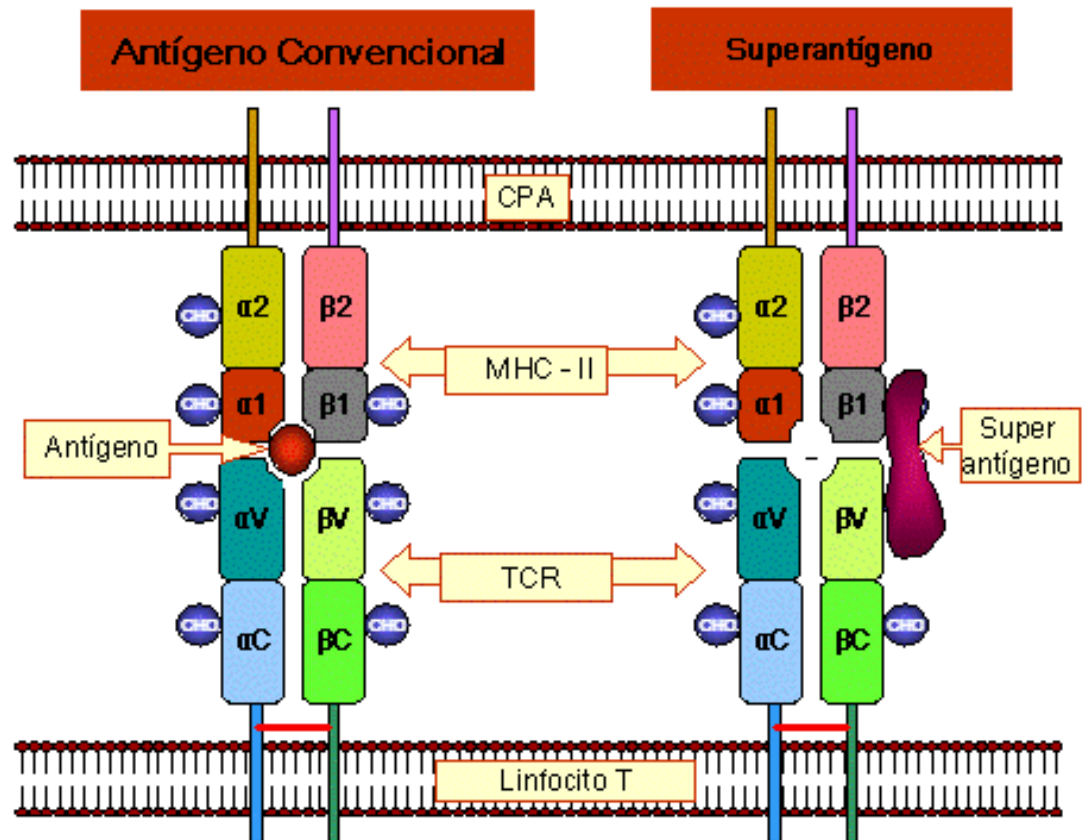
Mecanismos patogénicos:

- Respuesta inflamatoria que destruye los tejidos
- Producción de **toxinas** con diversos efectos patológicos (endotoxinas o exotoxinas)
- Superantígenos

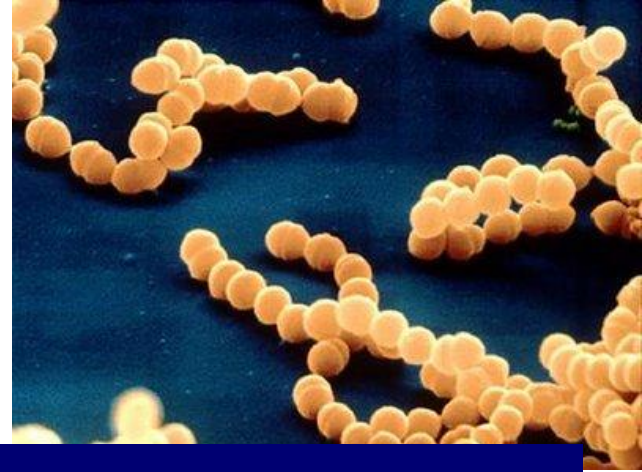
BACTERIAS EXTRACELULARES

Mecanismos patogénicos:

Superantígenos



BACTERIAS EXTRACELULARES



Mecanismos de RI innata

- Activación del complemento por vía alternativa o de las lectinas (opsonización, lisis celular)
- Fagocitosis
- Respuesta inflamatoria en el foco de inflamación

BACTERIAS EXTRACELULARES



Mecanismos de RI adaptativa

Inmunidad humoral

- Neutralización IgA IgG
- Opsonización IgG
- Activación del complemento IgM IgG
- Fagocitosis IgG

BACTERIAS EXTRACELULARES

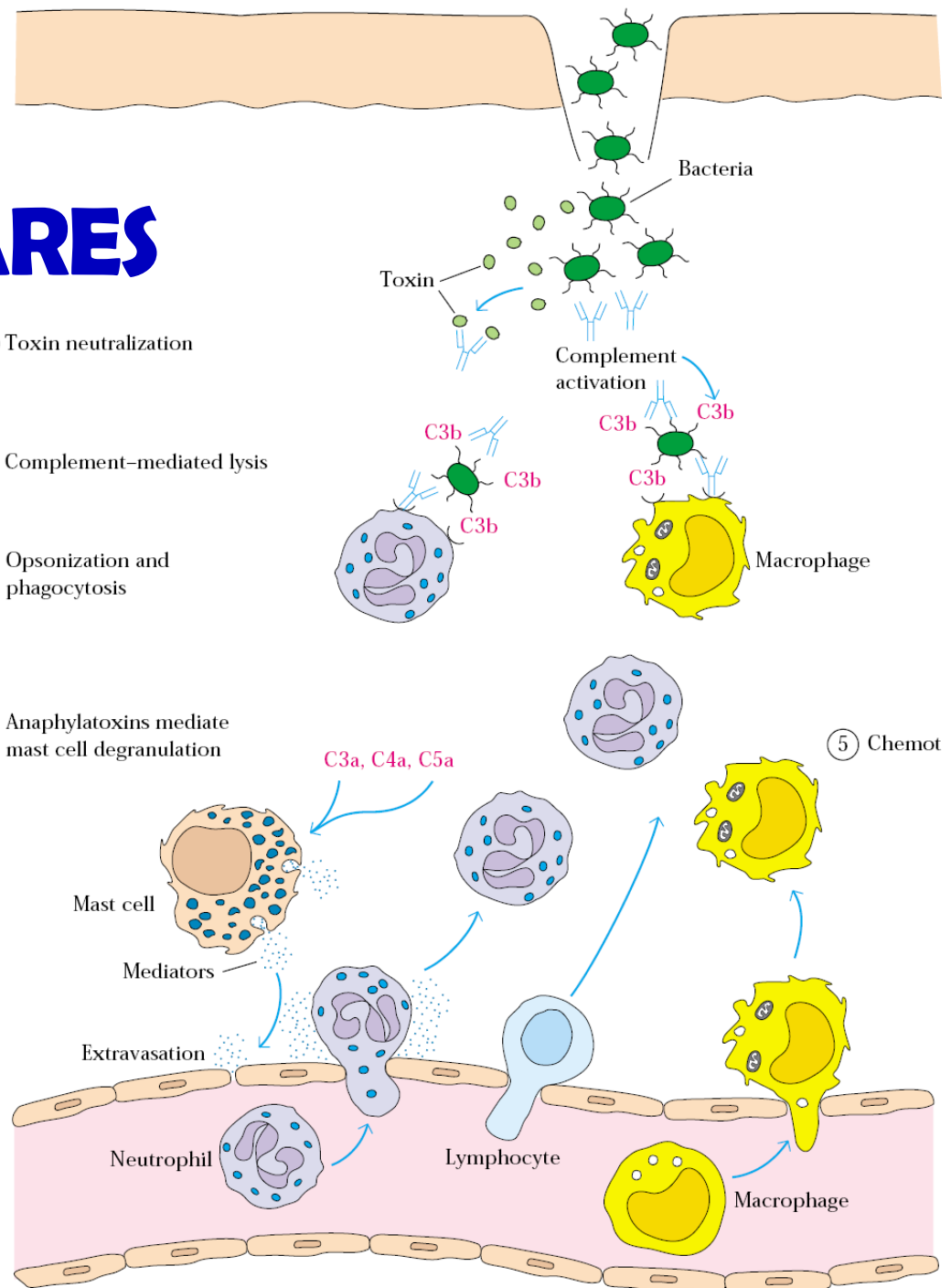
① Toxin neutralization

② Complement-mediated lysis

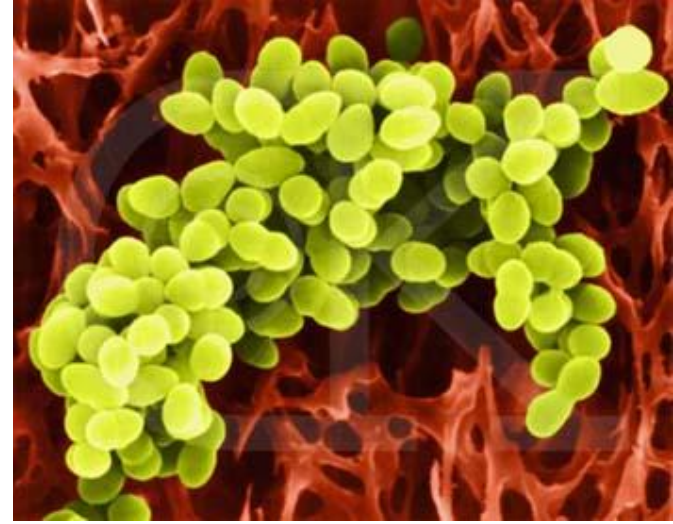
③ Opsonization and phagocytosis

④ Anaphylatoxins mediate mast cell degranulation

⑤ Chemot



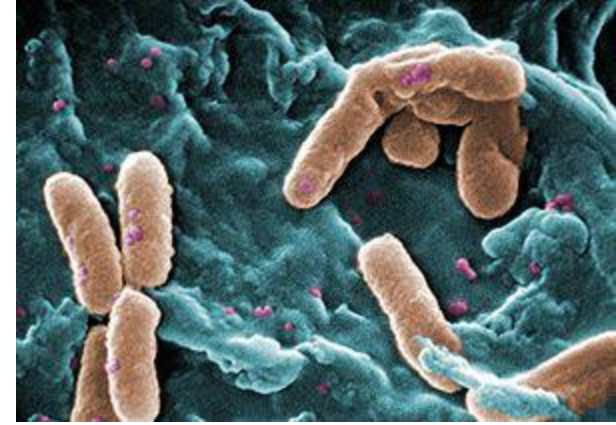
BACTERIAS EXTRACELULARES



Mecanismos de evasión

- Variación antigénica: Aps de superficie de muchas bacterias contenidos en los pili
- Inhibición de la activación del complemento
- Resistencia a la fagocitosis
- Resistencia a anticuerpos
- Eliminación de productos intermediarios del oxígeno

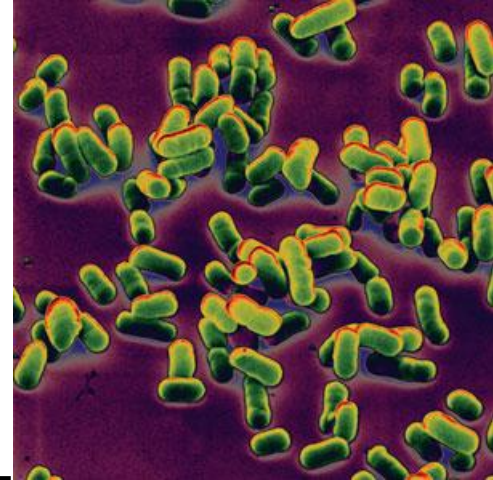
BACTERIAS EXTRACELULARES



Inhibición de la activación del complemento

- Cápsulas que previenen la deposición de C3b, lo alejan del receptor celular, o estimulan su degradación
- Proteínas bacterianas que unen factores H
 - Proteína M (*S. pyogenes*), proteína II (*N. gonorrhoeae*)
- Degradación de factores
 - C5a proteasa (*S. pyogenes*)
 - Elastasa (*Pseudomonas*)
- Complejos C5b-9 no líticos
 - LPS de enterobacterias
 - Omps de *Neisseria*

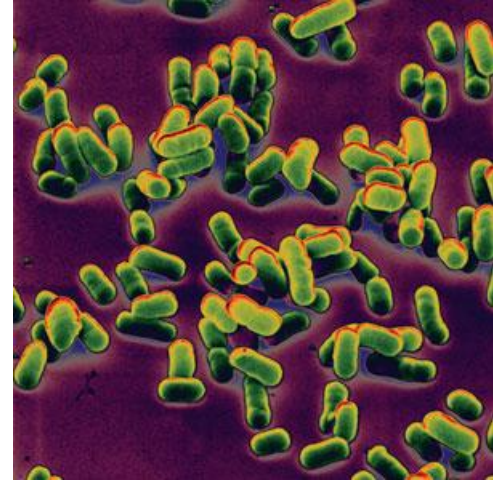
BACTERIAS EXTRACELULARES



Resistencia a fagocitosis

- Cápsulas: antiopsonizantes, voluminosas
Acido siálico (*Neisseria meningitidis*),
Acido hialurónico (*Streptococcus pyogenes*)
- Recubrimiento con proteínas del hospedero
Fibronectina (*Staphylococcus aureus*),
Lactoferrina, transferrina (*Neisseria*)
- Citotoxinas que matan leucocitos
Yops (*Yersinia*), leucocidinas (*S. aureus*, *S. pyogenes*)

BACTERIAS EXTRACELULARES



Resistencia a anticuerpos

- Cápsulas: antiopsonizantes
- Recubrimiento proteico
 - Proteína A (*S. aureus*), proteína G (*S. pyogenes*)
- Degradación
 - IgA proteasa (*Haemophilus*, *Neisseria*)
- Variación antigénica
 - Fimbrias y Omp de *Neisseria*, LPS de *H. influenzae*

BACTERIAS INTRACELULARES



Mecanismo patogénico:

- Tienen capacidad para sobrevivir y multiplicarse en el interior de los fagocitos
- Poco tóxicas, las células infectadas sobreviven
- Incubación larga y enfermedad persistente.

Facultativas

M. Tuberculosis

M. Bovis

M. Leprae

S. Enterica serovar typhi

Brucella

L. Phenumophila

L. Monocytogenes

Francisella tularensis

Obligadas

Rickettsiae

Chlamydiae

C. trachomatis

C. Pneumoniae

BACTERIAS INTRACELULARES



Mecanismos de RI innata

- Mediada por células NK, fagocitos mononucleares y neutrófilos.
- Los fagocitos ingieren e intentan destruirlos, pero las bacterias intracelulares son resistentes a la degradación por los fagocitos
- Las células NK producen IFN- γ que activa los macrófagos y favorece la destrucción de las bacterias fagocitadas

BACTERIAS INTRACELULARES

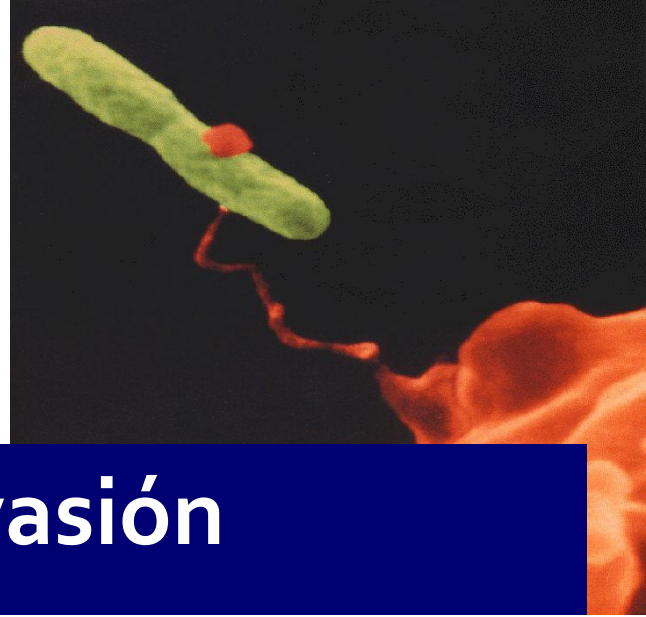


Mecanismos de RI adaptativa

Inmunidad celular

- La inmunidad celular consta de 2 tipos de reacciones:
- La muerte de los microorganismos fagocitados como resultado de la activación de macrófagos a través de la producción de citoquinas Th₁, como el IFN- γ
 - La lisis de las células infectadas por la acción de los CTL (LT CD8+)

BACTERIAS INTRACELULARES



Mecanismos de evasión

- Inhibición de la formación del fagolisosoma
- Eliminación de productos intermedarios del oxígeno
- Interrupción de la membrana del fagosoma, escape al citoplasma

BACTERIAS INTRACELULARES



Mecanismos de evasión

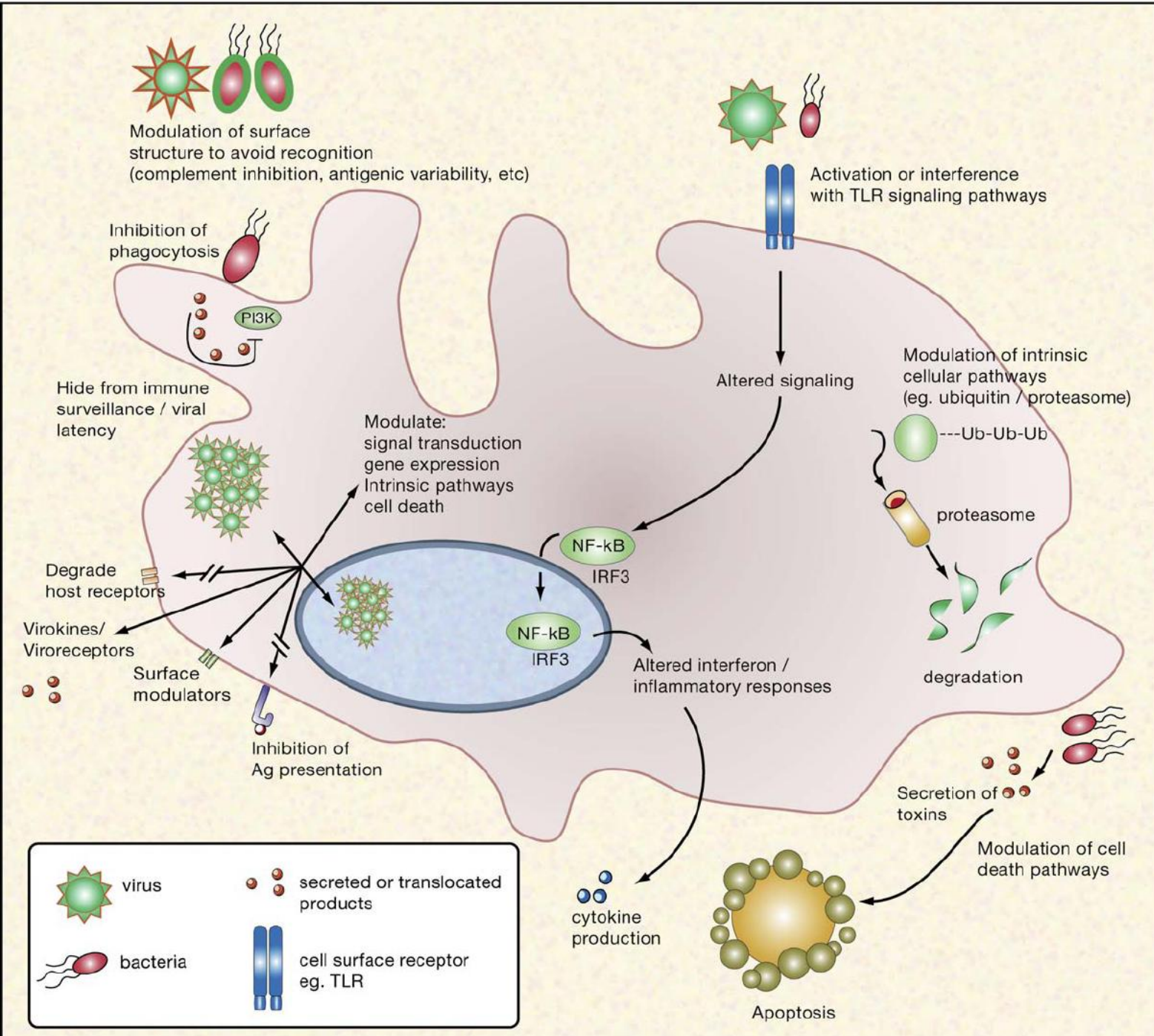
- Inmunosupresión: Mycobacterium
Ausencia de señales coestimuladoras
(interferencia con secreción de citoquinas)
Activación de células T con actividad supresora (Th2)
- Inducción de apoptosis en macrófagos
Salmonella y Shigella

Table 1. Anti-Immune Strategies of Viruses and Bacteria

Strategy	Viral Examples	Bacterial Examples
(7) Inhibit complement	<ul style="list-style-type: none"> - soluble inhibitors of complement cascade - viral Fc receptors 	<ul style="list-style-type: none"> - proteases to degrade complement - produce capsules and long chain LPS to avoid complement deposition and MAC attack
(8) Inhibit cytokines/ interferon/chemokines	<ul style="list-style-type: none"> - inhibit ligand gene expression - ligand/receptor signaling inhibitors - block secondary antiviral gene induction - interfere with effector proteins 	<ul style="list-style-type: none"> - block inflammatory pathways - activate alternate pathways - secrete proteases to degrade
(9) Modulate apoptosis/autophagy	<ul style="list-style-type: none"> - inhibit or accelerate cell death - block death signaling pathways - scavenge free radicals - downregulate death receptors or ligands - inactivate death sensor pathways 	<ul style="list-style-type: none"> - inhibit apoptosis - activate death signaling pathways - alter apoptotic signaling pathways
(10) Interfere with TLRs	<ul style="list-style-type: none"> - block or hijack TLR signaling - prevent TLR recognition 	<ul style="list-style-type: none"> - alter TLR ligands to decrease recognition - bind to TLR to dampen inflammation - inject effectors to inhibit downstream inflammation signaling
(11) Block antimicrobial small molecules	<ul style="list-style-type: none"> - prevent iNOS induction - inhibit antiviral RNA silencing 	<ul style="list-style-type: none"> - secrete proteases to degrade - alter cell surface to avoid peptide insertion - use pumps to transport peptide - directly sense small molecules to trigger defense mechanisms
(12) Block intrinsic cellular pathways	<ul style="list-style-type: none"> - inhibit RNA editing - regulate ubiquitin/ISGylation pathways 	<ul style="list-style-type: none"> - alter ubiquitin pathway - alter transcriptional programs

Table 1. Anti-Immune Strategies of Viruses and Bacteria

Strategy	Viral Examples	Bacterial Examples
(1) Secreted modulators or toxins	<ul style="list-style-type: none"> - ligand mimics (virokines) - receptor mimics (viroceptors) 	<ul style="list-style-type: none"> - many toxins - proteases
(2) Modulators on the pathogen surface	<ul style="list-style-type: none"> - complement inhibitors - coagulation regulators - immune receptors - adhesion molecules 	<ul style="list-style-type: none"> - Lipid A of LPS - carbohydrates such as capsules - outer membrane proteins - adhesins and invasins
(3) Hide from immune surveillance	<ul style="list-style-type: none"> - latency - infect immunoprivileged tissues 	<ul style="list-style-type: none"> - avoid phagolysosomal fusion - inhibit phagocytosis
(4) Antigenic hypervariability	<ul style="list-style-type: none"> - express error-prone replicase - escape from antibody recognition - “outrun” T cell recognition 	<ul style="list-style-type: none"> - vary many surface structures - pili, outer membrane proteins, LPS - strain to strain variation
(5) Subvert or kill immune cells/phagocytes	<ul style="list-style-type: none"> - infect and kill immune cells (DCs, APCs, lymphocytes, macrophage, etc.) - inhibit CTL/NK cell killing pathways - alter immune cell signaling, effector functions, or differentiation - express superantigens 	<ul style="list-style-type: none"> - superantigens - avoid phagolysosomal fusion - block inflammatory pathways by injecting effectors - replicate within and overrun immune cells
(6) Block acquired immunity	<ul style="list-style-type: none"> - downregulate MHC-I or -II - block antigen presentation/proteasome - prevent induction of immune response genes 	<ul style="list-style-type: none"> - IgA proteases - block antigen presentation



HONGOS



- Enfermedad oportunistas, enfermedad en pacientes inmunocomprometidos.
- *Cryptococcus neoformans* y *Pneumocystis jirovecii* han tenido un repunte en el número de casos de mortalidad y morbilidad en pacientes con SIDA.

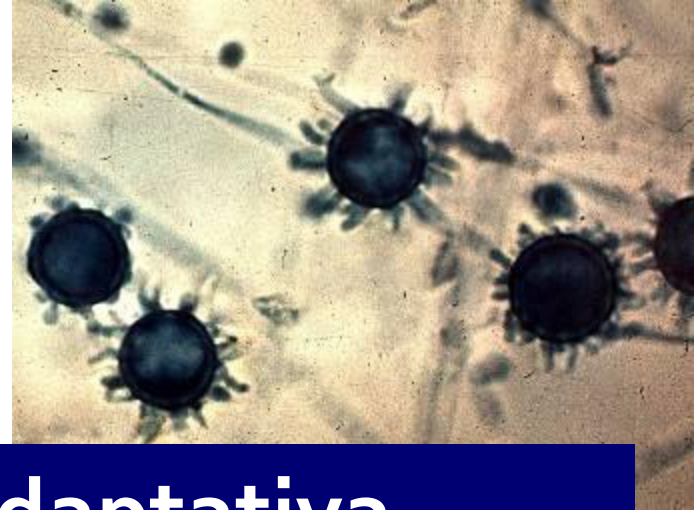
HONGOS



Mecanismos de RI innata

- Los principales mediadores de inmunidad innata frente a los hongos son los neutrófilos y los macrófagos.
- Neutropenia: vulnerabilidad a las infecciones fúngicas oportunistas

HONGOS

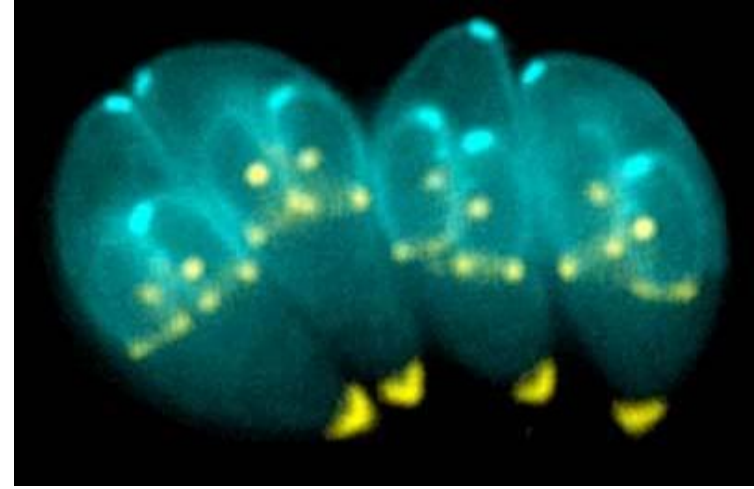


Mecanismos de RI adaptativa

Inmunidad celular

- Los LT CD₄⁺ y CD₈⁺ colaboran en la eliminación de las formas levaduriformes de *Cryptococcus neoformans* que tienden a colonizar los pulmones y el cerebro en los huéspedes inmunodeficientes.
- Las infecciones por *Cándida* comienzan frecuentemente en la superf mucosas y la inmunidad celular evita su diseminación.
- Las respuestas Th₁ son protectoras y las Th₂ perjudiciales.

PARÁSITOS



- **Infección parasitaria**

Infección por parásitos de animales como protozoarios, helmintos y ectoparásitos (ej garrapatas y ácaros).

El 30% de la población mundial sufre infecciones parasitarias

La mayoría de los parásitos presentan ciclos de vida complicados con diferentes estadios, por lo que tienen una gran variedad de antígenos

PARÁSITOS



Mecanismos de RI innata

- La principal respuesta inmunitaria a los protozoos es la fagocitosis, pero muchos son resistentes e incluso pueden replicarse dentro de los macrófagos.
- Los fagocitos también atacan a los helmintos para destruirlos, son demasiado grandes para ser fagocitados.
- Algunos helmintos también pueden activar la vía alternativa del complemento, sin embargo han desarrollado resistencia a la lisis mediada por el complemento

PARÁSITOS



Mecanismos de RI adaptativa

Protozoarios

Inmunidad celular

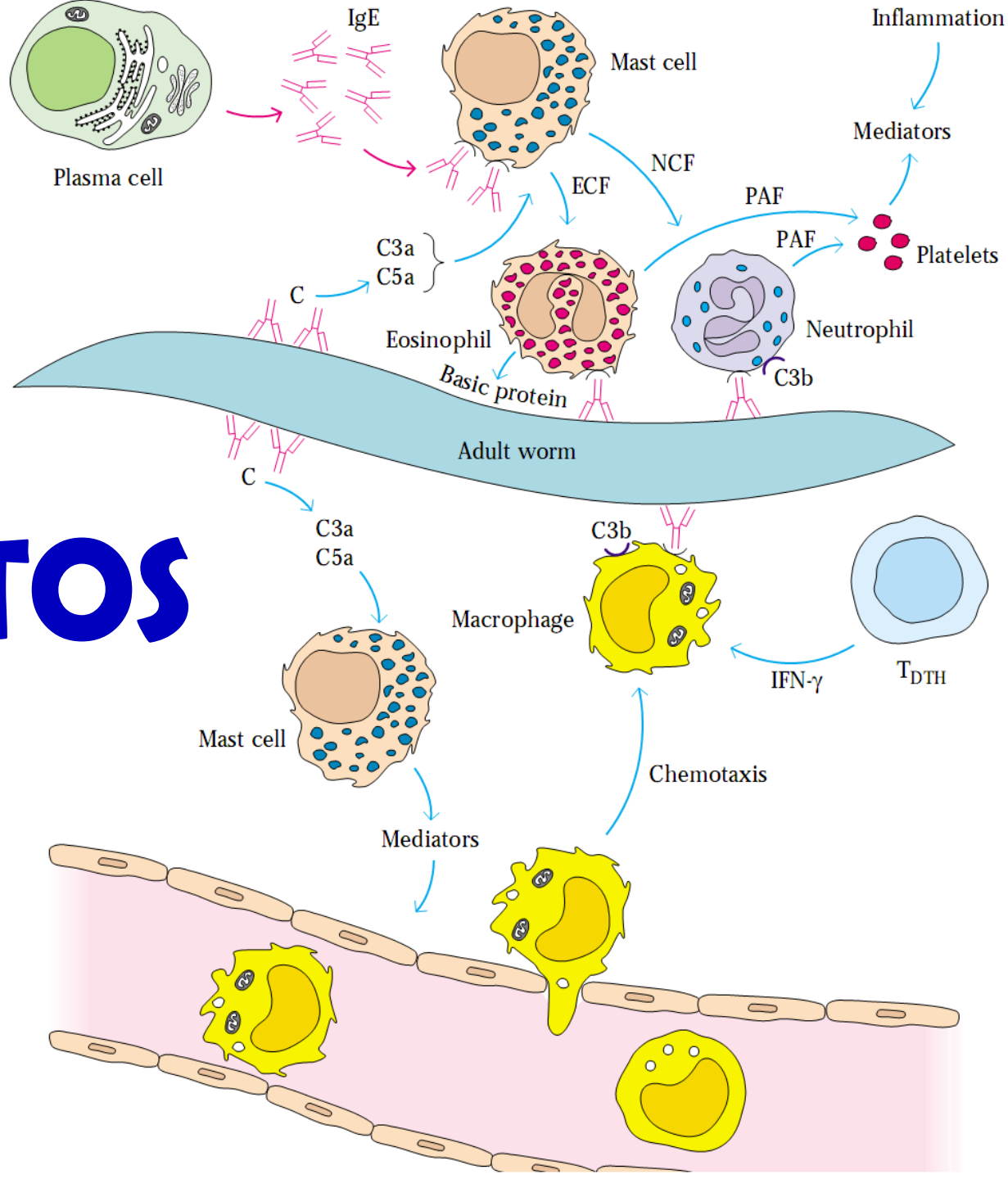
Activación de los macrófagos por citoquinas producidas por los
LTCD₄⁺

Helmintos

Activación de células Th₂

Producción de IgE y activación de los eosinófilos

PARÁSITOS



PARÁSITOS



Mecanismos de evasión

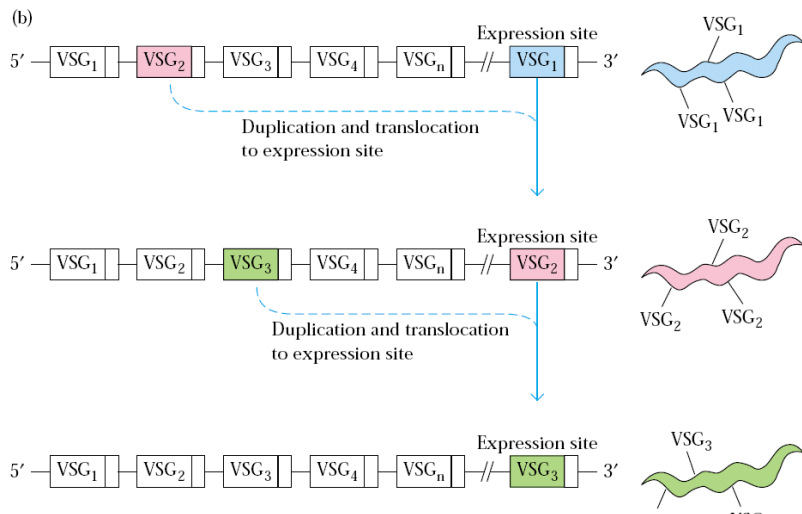
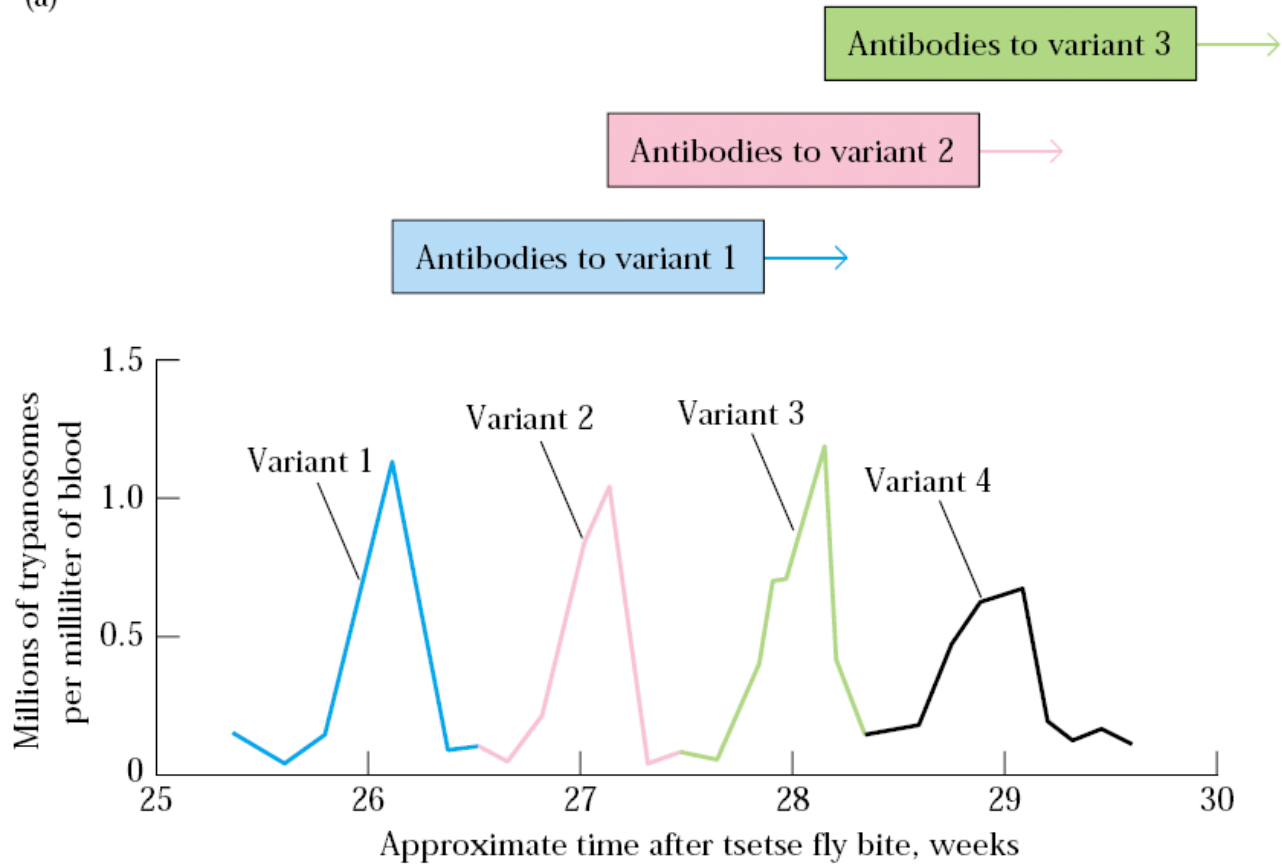
- Resistencia adquirida al complemento, CTL
- Inhibición de las respuesta inmunitarias del huésped
- Desprendimiento de Ags

Tabla 1. Mecanismos utilizados por algunos parásitos para evadir la respuesta inmune.

Parásitos	Principales estrategias de evasión	Resultado
<i>Trypanosoma brucei</i>	Variación antigénica por VSG Alteración en células T y B Activación anormal de macrófagos Cambios en citocinas producidas por CD8 ⁺ Producción de un tipo de GP63	Evasión de la RI Inmunosupresión Macrófago anómalo T no responde Resistencia a C
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Aumento en la actividad fagocítica Anergia de células T Producción de IgM bloqueadora Produce mucina que induce anergia de células T humanas	>T CD8 ⁺ y < TDR y TIR Inmunosupresión Bloquea IgG inhibidores Suprime la respuesta de T, que es revertida por IL-2.
<i>Giardia lamblia</i>	Variación antigénica por VSP	Evasión de la RI
<i>Entamoeba histolytica</i>	Inactiva el complemento Elimina complejos Ag-Ac de su cubierta Supresión de IMC Degradación de Acs por proteasas Liberación de productos que actúan sobre macrófagos; produce PG2 Induce citocinas Th1	Evade la VAC Evade RI Inmunosupresión Evade respuesta humoral Incapacita función de macrófago Modula la RI
<i>Plasmodium falciparum</i>	Variación antigénica y/o polimorfismo Adherencia de eritrocitos infectados al endotelio vascular Formación de anticuerpos bloqueadores Mimetismo molecular Anergia de células T Ligandos peptídicos alterados	Evasión de la RI Evita destrucción en bazo Bloquea Acs que inhiben la invasión de RBCs Altera reconocimiento inmune Inmunosupresión Altera funciones de células T de memoria

Parásitos	Principales estrategias de evasión	Resultado
<i>Toxoplasma gondii</i>	Formación de quistes, localización en sitios anatómicos inmunoprivilegiados Creación de vacuola parasitófora Cambio de antígenos durante diferenciación Regulación negativa de MHC clase II Estimulación de moléculas antiinflamatorias del hospedador Bloqueo de la transcripción de NFκB, fosforilación de MAPK, activación de STAT3	Evitar la RI Permite a taquizoitos residir y multiplicarse Evasión de RI Reduce presentación de Ag a T Control de la infección Mantener una relación H/P estable
<i>Leishmania</i>	Previene la producción de IL-12 en macrófago Infecta macrófagos sin producir IL-1 Induce células T supresoras Péptidos repetitivos Inhibición de formación de fagolisosoma y enzimas proteolíticas del lisosoma	Bloquea la respuesta Th1 protectora Defectos en IMC Evaden RI Interfieren con maduración normal de una RI efectiva Evade los procesos proteolíticos en macrófago
<i>Schistosoma</i>	Inducción de anticuerpos bloqueadores por los Ags de los huevecillos El tegumento del parásito adsorbe antígenos del hospedador (Ags de eritrocitos, clase I del MHC, complemento e Ig) Cambios estructurales en el tegumento	Bloquea la acción letal de IgE y subclases de IgG Su disfraz le permite evadir la RI Evasión de la RI
<i>Cysticercus cellulosae</i>	Producción de anexina B por <i>T. solium</i> causa apoptosis de eosinófilos	Prevención de ataque inmune por el hospedador

(a)



Ondas sucesivas de parasitemia después de la infección de *Trypanosoma* se producen por cambios en los VSG (variantes de glicoproteínas de superficie)

Bibliografía Recomendada

- B. Brett Finlay and Grant McFadde. Anti-Immunology: Evasion of the Host Immune System by Bacterial and Viral Pathogens .Cell 2006. 124, 767–782.
- Disney Rosales-Borjas, Librado Ortiz-Ortiz. Infecciones parasitarias: Mecanismos de evasión de la respuesta inmune. Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA. 2008. 2(2):89-98.
- Goldsby R. Kindt T, Osborne B, Kuby J. Inmunología. Quinta Edición Mc Graw Hill. 2004. Capítulo 17
- Abbas A. Inmunología Celular y Molecular. Interamericana, Mc Graw-Hill. 2001. Capítulo 15