



INMUNOPATOLOGIA

*Inmunidad innata y específica
frente a microorganismos
Mecanismos de evasión*

Dra. Haydeé Urdaneta Romero

2007



Objetivos propuestos en el tema

■ GENERAL

- Estudiar todos los aspectos que tienen que ver con los mecanismos de la respuesta inmunológica por parte de microorganismos



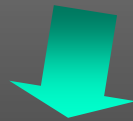
Objetivos *Específicos*

- ✓ Efectuar una revisión de los tipos de respuesta inmunológica del hospedador contra microorganismos
- ✓ Precisar cuáles son los mecanismos inmunológicos
- ✓ Evaluar los tipos de respuesta inmunológica
- ✓ Precisar los efectos antiparasitarios durante la respuesta inmunológica específica e inespecífica
- ✓ Enumerar los diferentes mecanismos de defensa contra algunas infecciones parasitarias, micóticas virales y bacteriales



Infecciones

Prevalencia



Cronicidad

Gravedad



**HOSPEDADORES
INTERMEDIARIOS**



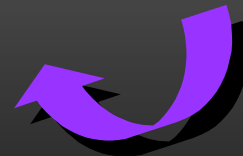
**HOSPEDADORES
DEFINITIVOS**



Ciclos de vida



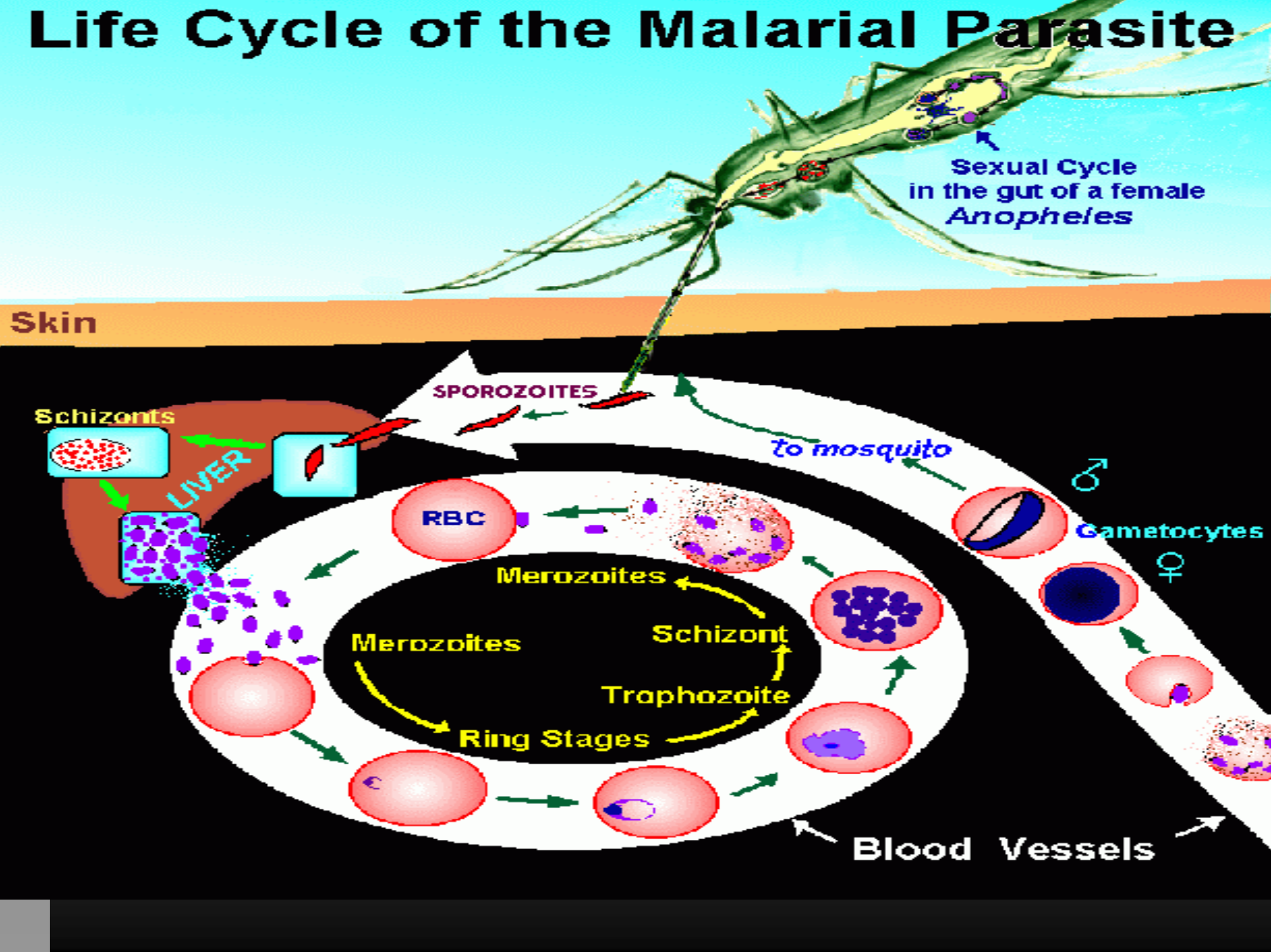
VIDA LIBRE



VECTORES



Life Cycle of the Malarial Parasite



Hospedador \rightleftharpoons Agente Inf.

INGRESO



Superficies Epiteliales
del Hospedador
Métodos de Entradas

Multiplicación
y diseminación



sanguinea,
linfática,
otras rutas



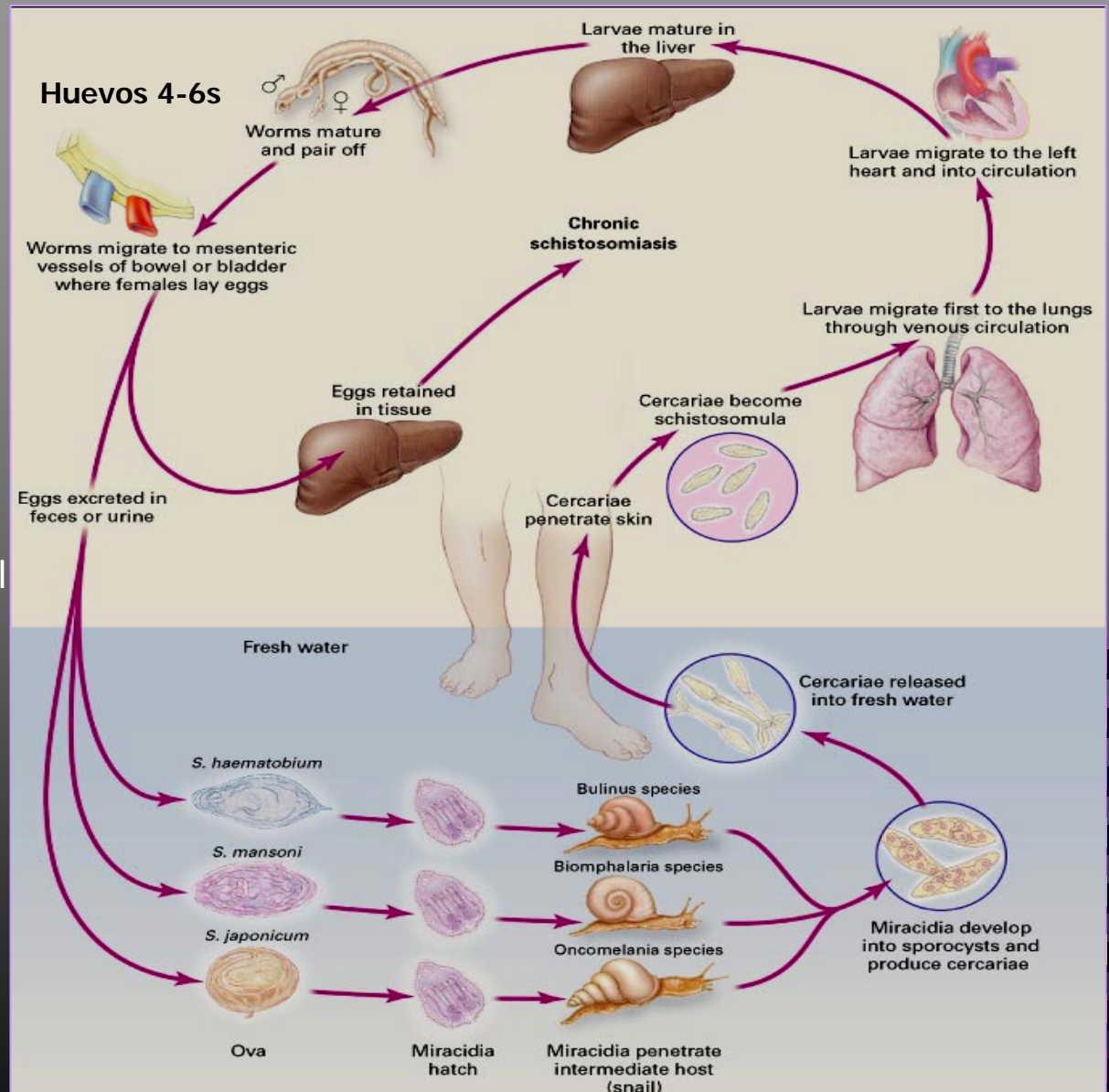
SCHISTOSOMIASIS

Ciclo de Evolutivo

S. mansoni-vénulas mesentéricas superiores.

S. japonicum- vénulas mesentéricas inferiores y hemorroidales superiores.

S. haematobium-plexo de vejiga y venas que drenan al útero.



Patogenicidad de agentes infecciosos

- ✓ **Inóculo.**
- ✓ **Virulencia**
- ✓ **Edad**
- ✓ **Edo. Nutricional**
- ✓ **Organo afectado**
- ✓ **Asoc. con otros**
- ✓ **Grado de resp. Inmunológica e inflamatoria**



PATOGENICIDAD...

MECANISMOS

- Activación de genes de virulencia por:
Temperatura, osmolaridad, disponibilidad de hierro, pH, concentración de iones, niveles de oxígeno, contacto con la célula hospedadora.



Mecanismos de patogenicidad...

INTERNALIZACIÓN

■ Receptores

- HIV: CD4
- EBV: CR2
- Influenza: Glicoforina A
- Virus gastrointestinales: Aminopeptidasa N, CD13
- Rinovirus: ICAM-1
- Polio virus: superfamilia de Ig

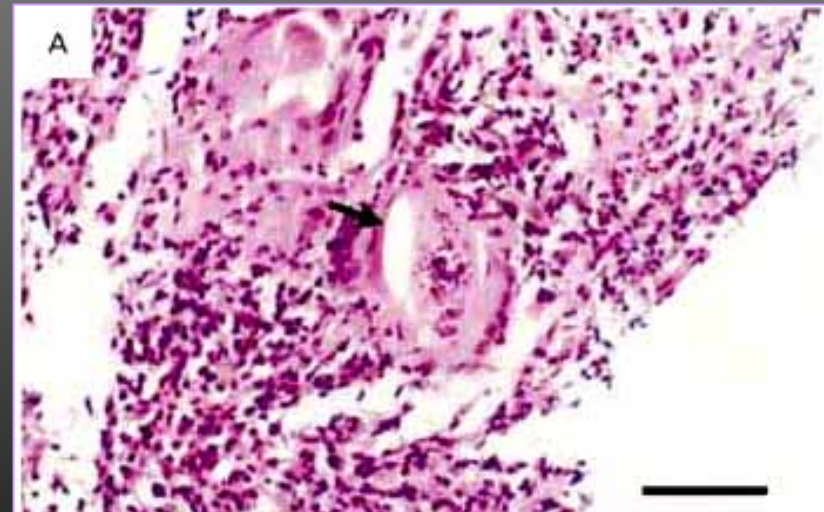


SCHISTOSOMIASIS ...

Manifestaciones Clínicas

- Fase aguda: el parásito alcanza las venas mesentéricas o vesicales con la presencia de malestar generalizado y tasa de mortalidad elevada
- Fase crónica: los huevos son arrastrados a los tejidos:

- Cirrosis hepática y pulmonar (fibrosis)
- Afección del SNC (letargia y confusión)
- Formación de granulomas
- Cuadro sugestivo de colitis granulomatosa
- Enteropatía con pérdida de peso y anemia



MECANISMOS DE DEFENSA

LA INFECCIÓN RESULTA DE LA HABILIDAD
DEL AGENTE DE EVADIR LA RI

- ✓ Barreras naturales (piel, mucosas, mucus, ácidos gástricos, etc), recamb. epitelial, etc.
- ✓ Céls. Fagocíticas: PMN, leucocitos y macróf.
- ✓ Resp. Inm. Humoral: anticuerpos y complemen.
- ✓ Resp. Inm. Celular: NK, Cels.citotoxicas Th



Mecanismos no inmunológicos de superficie

1.- Piel y membranas mucosas

- Moco
- Tos/peristalsis
- Recambio de cels. epiteliales
- Desinfectantes locales
- Flora microbiana local



Mecanismos no específicos

1.-

- Defensinas, actúan permeabilizando membranas de microorganismos y formación de canales
- Fosfolípidos, lípidos neutrales.
- Proteínas surfactantes (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D) se unen a carbohidratos en microorganismos, para facilitar fagocitosis por neutrófilos y macrófagos



Mecanismos no específicos...

2.- Células fagocíticas y NK

- **Neutrófilos(60-70%)**
- **Monocitos (5%)**
- **Eosinófilos**
- **Natural Killer**



Mecanismos no específicos...

3.- Proteínas antimicrobiales

- Complemento: mas de 20 proteínas
- Interferones: inhiben la replicación viral

4.- Respuesta Inflamatoria:

- Vasodilatación,
- Enrojecimiento
- Edema

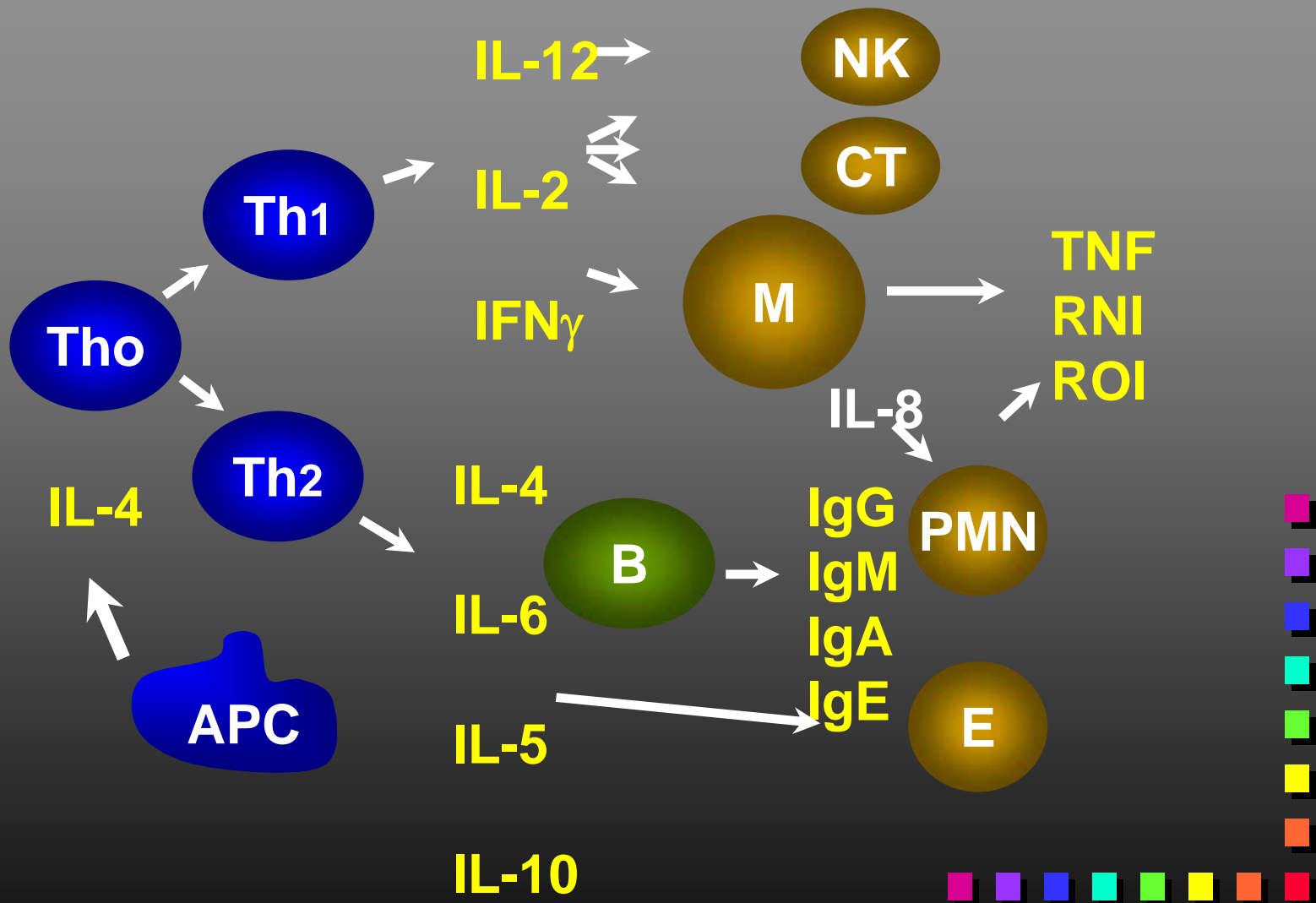


MECANISMOS DE DEFENSA...

1. Defensas químicas: Ej: Interferon, Lisozima, Lactoferrina, metabolitos del oxígeno, Complemento, citokinas inflamatorias.

2. Actividad de los anticuerpos: Activación del Complemento, Neutralización, Estimulación de la fagocitosis, opsonization, ADCC





INMUNIDAD HUMORAL

IgG

AGENTES INTRA Y
EXTRACELULARES

ANTICUERPOS
COMPLEMENTO
ADCC

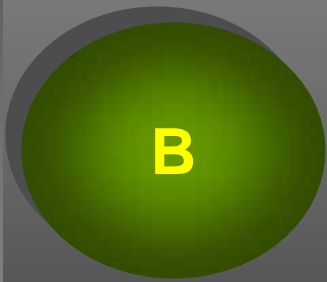
IgM

IgA

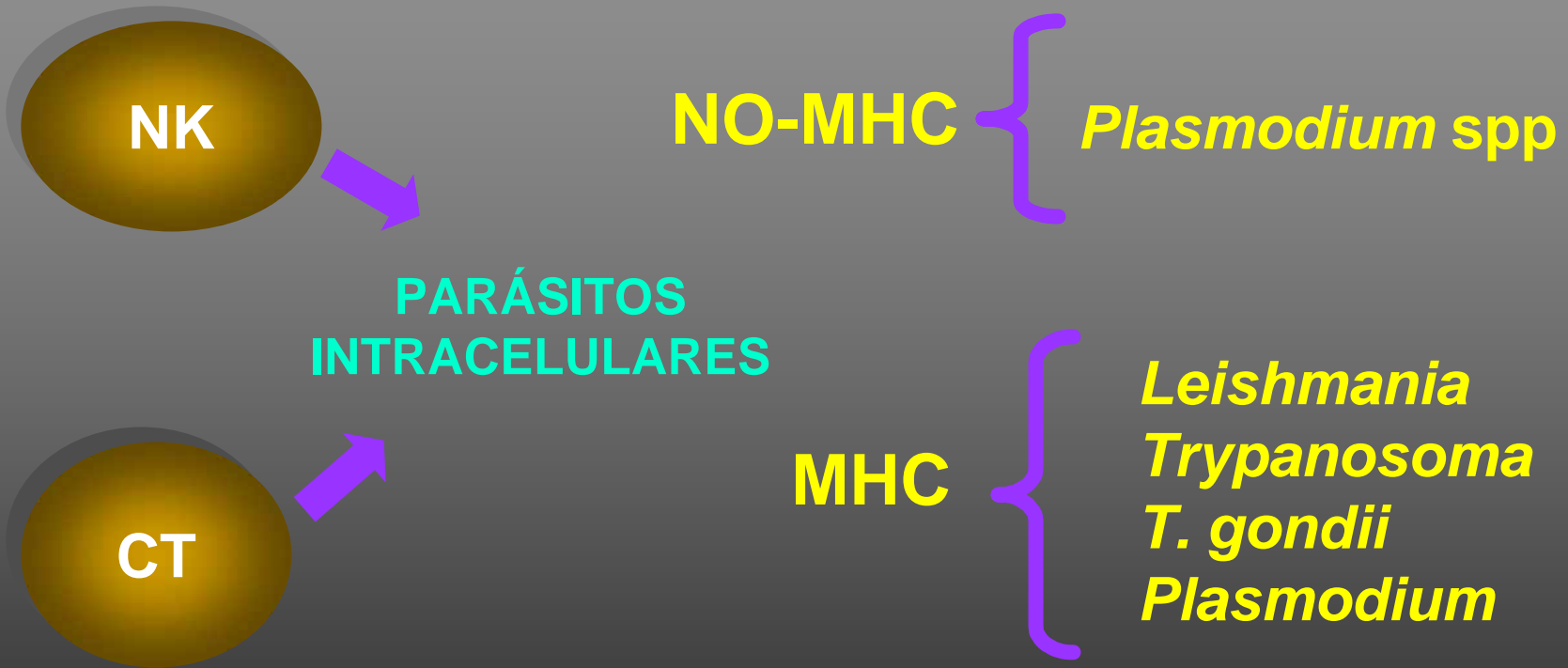
HIPERSENSIBILIDAD
INMEDIATA POR IgE

Filarias
S. mansoni
Helmintos

IgE



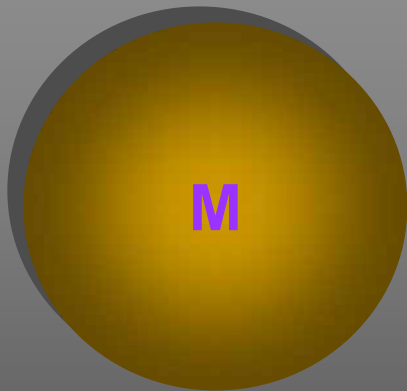
CITOTOXICIDAD



EOSINOFILIA



HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA



TNF

- E. histolytica*
- L. Major*
- T. gondii*
- S. mansoni*

RNI

- L. Donovanii*
- T. cruzi*
- T. gondii*
- P. falciparum*



ROI

- E. histolytica*
- T. cruzi*
- T. gondii*
- Helmintos



INMUNOPATOLOGIA

✓ Autoalergia

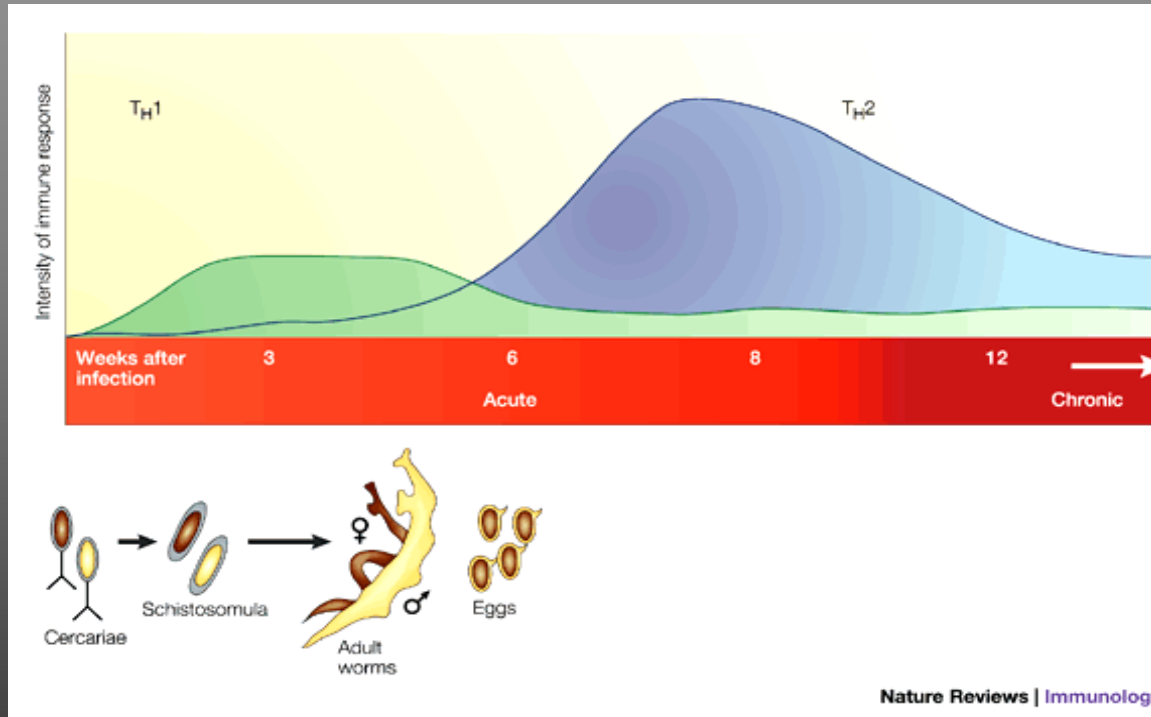
✓ Reacciones de hipersensibilidad

- ☞ Tipo I (alérgica): filariasis, quiste hidático
- ☞ Tipo II (autoanticuerpos): *T.cruzi*, *Mycoplasma*
- ☞ Tipo III (Comp. inmu.): Glomerulonefritis
- ☞ Tipo IV (Cels. T y Macrófagos): hongos, micobacterias, malaria, esquistosomiasis.



S. mansoni

Inducción de la respuesta inmunológica durante la infección.



3-5 semana

Esquistosomulo.....Respuesta Th1

5-6 semana

Huevos..... ↓ Th1 → ↑ Th2

Nat Rev Immunol, 2. (2002)



S. mansoni ...

Inmunopatogenia de la Equistosomiasis.

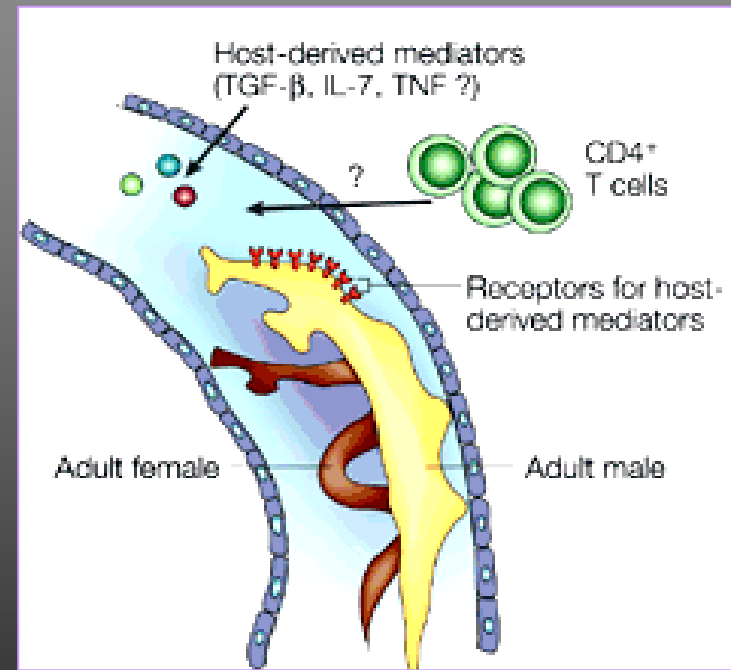
- En la infección inicial se observa una reacción leve mediada por la liberación de histamina por las células cebadas provocadas por las cercarias.
- La respuesta del sistema inmunológico está asociada a la formación del granuloma, compuesto por eosinófilos, células plasmáticas, neutrófilos y linfocitos.
- Cuando la respuesta persiste en el tiempo (crónica) provoca lesión hepática por estos granulomas, mediada por la IL-4 generada alrededor de los huevos.



S. mansoni ...

Respuesta Inmunológica innata

- Las células NK pueden secretar $\text{INF-}\gamma$ en fases tempranas de la infección para regular el proceso inflamatorio
- Suprimen la secreción de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13 citoquinas involucradas en la formación del granuloma
- Secreción de IL-12 por parte de los macrófagos y linfocitos B

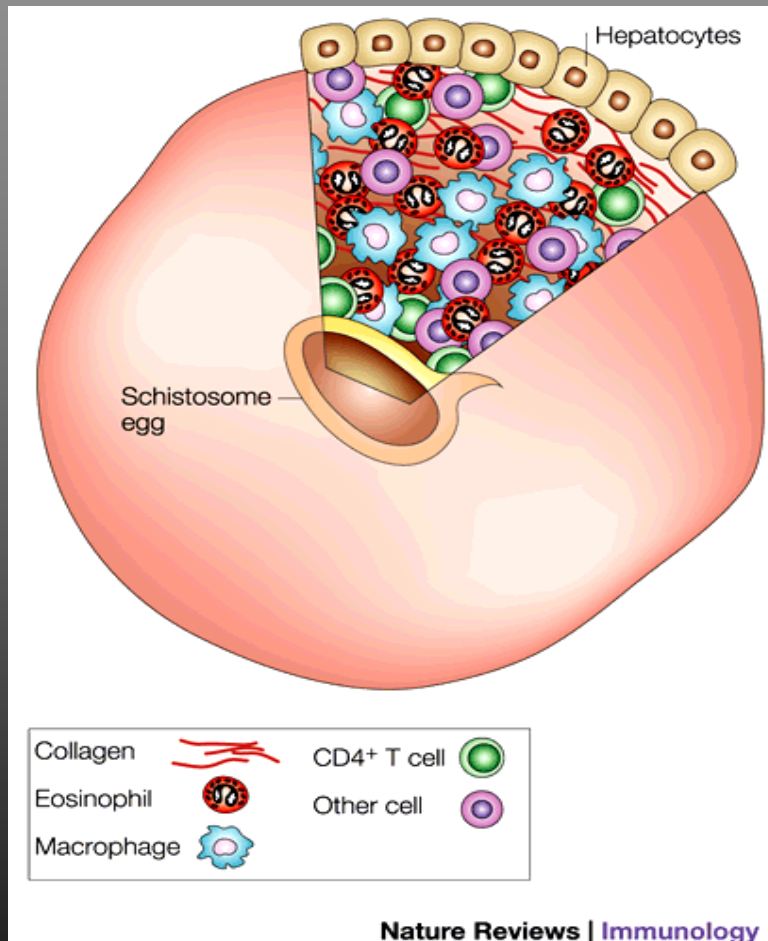


J Infect Dis, 179. (1999)



S. mansoni

Formación del Granuloma



Es la respuesta inmunológica que el hospedador desarrolla en contra de los huevos atrapados en el tejido.

- Incremento en la presión de la circulación portal.
- Aumento del diámetro de las venas portales y fibrosis.
- Producción de ascitis.
- Formación de nuevos vasos sanguíneos (bypass) en el hígado.
- Cáncer de vejiga y schistosomiasis genital.

Nat Rev Immunol, 2.
(2002)



Amibiasis Intestinal

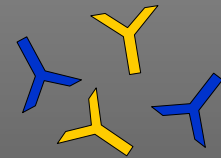
■ Inmunopatogenia

■ Respuesta humoral

- Supresión frente a Ag T independientes.

■ Respuesta celular

- Predominio de una respuesta polarizada Th2 durante infección
- Posibilidad de estimular una respuesta de tipo Th1
 - Lectina Gal



MECANISMOS DE EVASIÓN INMUNOLÓGICA POR AGENTES INFECCIOSOS Y PARÁSITOS

Mecanismos

- 1.- Inutilizando la respuesta inmunológica
- 2.- Resistiendo al sistema inmunológico
- 3.- Engañando al sistema inmunológico

camuflaje
mimetismo
distracción



Evación de la Respuesta Inmunológica

Mecanismos...

MODIFICACION DE LA ANTIGENICIDAD.
MODIFICACION DE LA RESPUESTA INMUNE

MODIFIC. DE LA ANTIGENICIDAD:

- Variación Antigénica.
- Desprendimiento de antígenos
- Anticuerpos o inmunocompl.
- Localización intracelular.
- Enmascaramiento antigénico.



Evasión de la Respuesta Inmunológica

Mecanismos...

■ MODIFIC. DE LA RESPUESTA INMUNE

- ❖ Activación policlonal
- ❖ Inmunosupresión
- ❖ Supresión y bloqueo de B y T
- ❖ Supresión de M y N
- ❖ Induciendo Tolerancia



Mecanismo de evasión inmunológica por Bacterias

- **Variación antigénica**
- **Inhibición de la activación del Complemento**
- **Resistencia a la Fagocitosis**
- **Eliminación de product. Intermediarios del Oxígeno**



Mecanismo de evasión inmunológica por Bacterias extracelulares...

- *E. coli* suprime la internalización por inhibición señales P13-quinasa en fagocitos
- Mecanismos antifagocíticos: *Salmonella* es internalizada y vive dentro del fagocito impidiendo su maduración. Underhill & Ozinsky 2002
- *Clostridium botulinum* y *C. Tetani*: producen una neurotoxina que inhibe la maquinaria secretora, impidiendo la formación de las vesículas fagocíticas por clivaje de sus proteínas. Ernst, J. 2000.
- *S. Aureus* produce una caps. Luong et al 2002.
- Inhibición del complemento e inactivación de sus productos.
- La toxina colérica y de *E. Coli* modulan la expresión de MHC II, e inhiben la presentación antigénica.
- Las toxinas bacterianas pueden comportarse como superantígenos uniéndose a MHC II y TCRs: hiperestimulación o anergia, pueden, también, generar Cels. T autorreactivas, produciendo enfermedades autoinmunes. Brodsky et al 1999.



Mecanismo de evasión inmunológica por Bacterias intracelulares...

Las Bacterias intracelulares han desarrollado distintas estrategias para no ser eliminadas por los fagocitos:

- La invasión de las células hospedadoras para engañar el sistema inmunológico y sobrevivir en el ambiente intracelular.
- A través de la producción de proteínas formadoras de poros, produciendo canales en las células que permiten su entrada, inhibe la fagocitosis y permite el escape del fagosoma y su diseminación Campos & Noronha 2002.
- *L. Monocytogenes* utiliza la listeriolisisna O para escapar de las vacuolas y causar citotoxicidad a la célula infectada. Portnoy et al 2002..
- *M. tuberculosis* es interiorizado y dentro de la vacuola inhibe la acidificación. Underhill & Ozinsky 2002



Mecanismo de evasión inmunológica por Virus

- **Variación Antigénica: gripe, VIH, Rinovirus.**
- **Inhibición del procesamiento del antígeno**
- **Bloqueo del transportador de TAP: VHS, citomegalovirus.**
- **Producción de homólogos de las citoquinas: poxvirus, citomegalovirus,**
- **Producción de citoquinas inmunosupresoras: Epstein barr**
- **Infección de células inmunocompetentes: VIH**



Mecanismo de evasión inmunológica por Virus...

Chisari, F. 2000

HBV

- Inducción de tolerancia periférica
- Exhaustión de la respuesta de T por elevadas cargas virales
- Inactivación de CTLs virus-específicos por ausencia de señales coestimuladoras
- Infección de sitios inmunologicamente privilegiados
- Inhibición viral por supresión de citoquinas antivirales y mutaciones que anulan o antagonizan el reconocimiento antigénico por los linfocitos.



Mecanismo de evasión inmunológica por Virus...

Collins & Baltimore 1999, Soudeyns & Pantaleo 1999

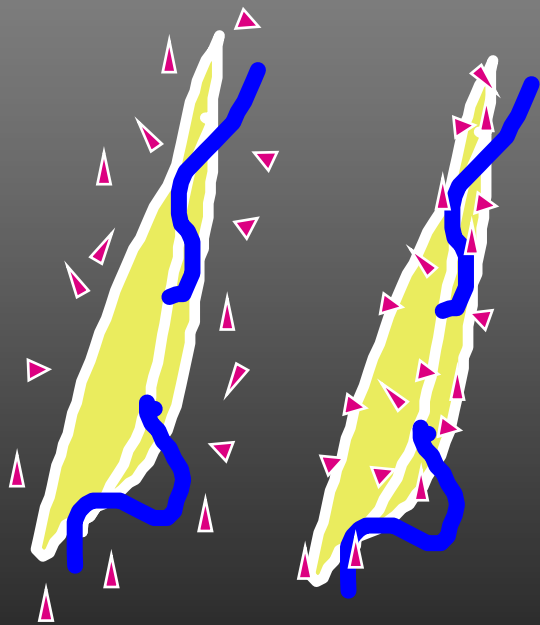
HIV Infechan las células T

- Inhibe la expresión de Ags. asociados a MHC a través de las proteína nef, vpu y vpr haciéndose resistente a la lisis por CTL restringidos a HLA-A2.
- Destruye cels. T por efectos citopáticos directos o indirectos, interfiriendo una respuesta potente de CTL virus-específicos



Enmascaramiento o Camuflaje

S. mansoni



M28 Serin proteasa de 28 kDa: C3, C3b, iC3b y C9
Smpi56 inhibidor de 56 kDa: elastasas pancreáticas y neutrófilos.
SCIP-1 proteína de sup. de 94kDa C8 y C9, similar a CD59 humana
Zvi Fishelson 1998



Esquistosomiasis ...

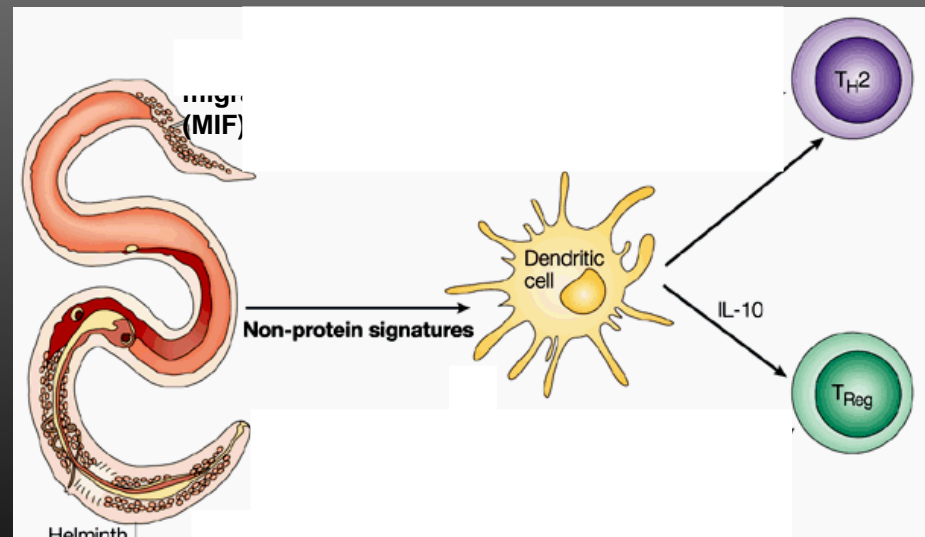
Mecanismos de Evasión.

🌿 El GST (enzima antioxidante) sintetiza PGD2 producido por el schistosomulo, invasor de la piel, bloqueando la migración de las CPA (Langerhans) a los nódulos linfoides.

🌿 Los liso-PS (lisofosfatidilserina) activan a las CDs a través de TLR2 e inducen diferenciación de Treg.


- El lacto-N-fucopentosa III y el lacto-N-neotetraosa inducen a los macrófagos a producir IL-10 y adopta un fenotipo supresor que bloquea la proliferación de las células T.


Nat Rev Immunol, 3. (2003)




Esquistosomiasis ...

Mecanismos de Evasión.

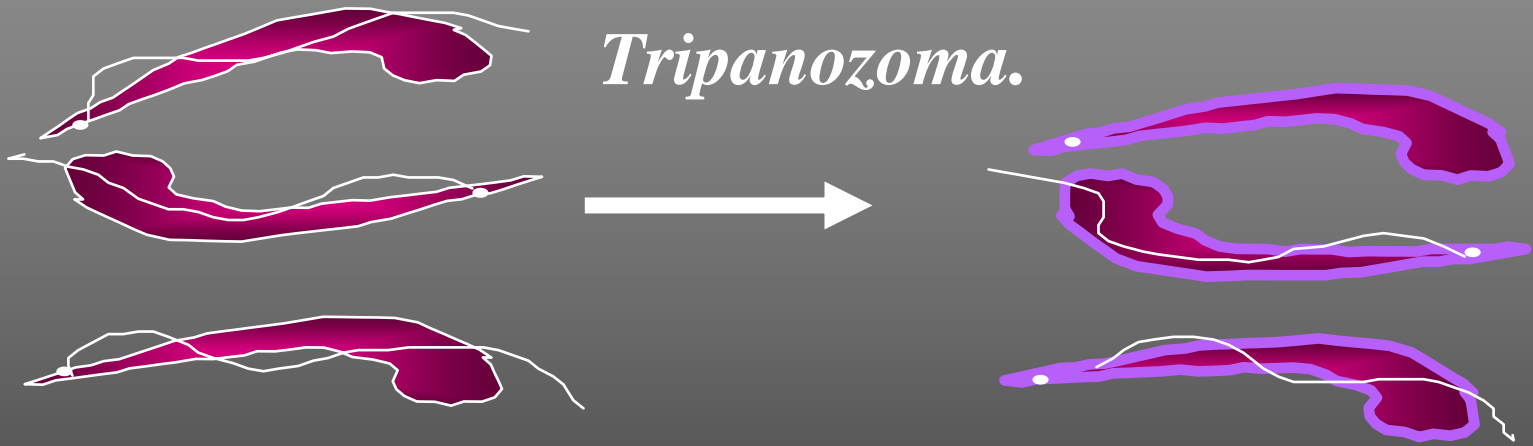
 El schistosomulo evita ser reconocido a través del mimetismo molecular (recubre su superficie con Ag propios del hospedador que impide su reconocimiento).

 El parásito adulto capta glicoproteínas eritrocíticas, moléculas del MHC e Ig G del hospedador para habitar los vasos sanguíneos.

 *S.mansoni* también puede desviar la respuesta del hospedador ya que posee un gen con homología para la pro-opiomelanocortina (prohormona que se escinde para generar adenocorticotropina ACTH). Esta hormona estimulante junto con el opioide β -endorfina poseen propiedades inmunomodulatorias.

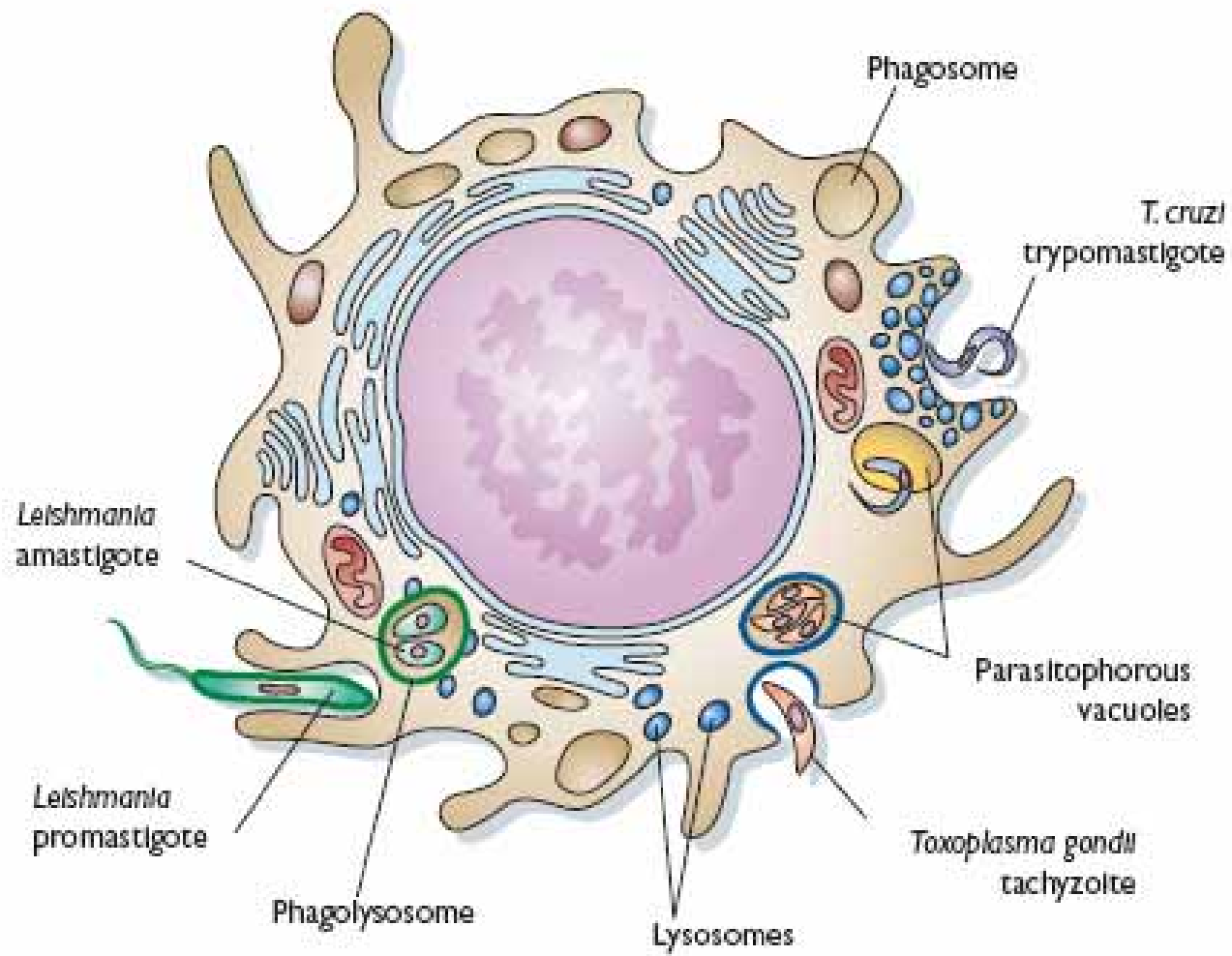


VARIACION ANTIGENICA



- Mutación y selección de mutantes.
- Recombinación Genética.
- Cambio en la actividad genética

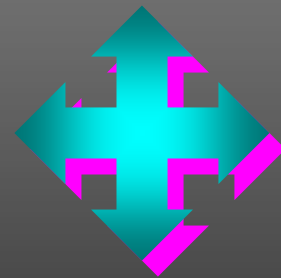




Virus en protozoarios

Entamoeba histolytica,

Giardia lamblia



Leishmania sp

T. vaginalis



T. vaginalis y el VIH...

Laga y cols., 1993, Sorvillo, 1998, Sayed y cols., 1999, Cu Uvin y cols., 1996 y

Jackson y cols, 1997.

El parásito pudiera servir como vehículo
o como reservorio del VIH

Amplificación y transmisión del VIH



Alteración de la señales intracelulares

N. E Reinier 1994

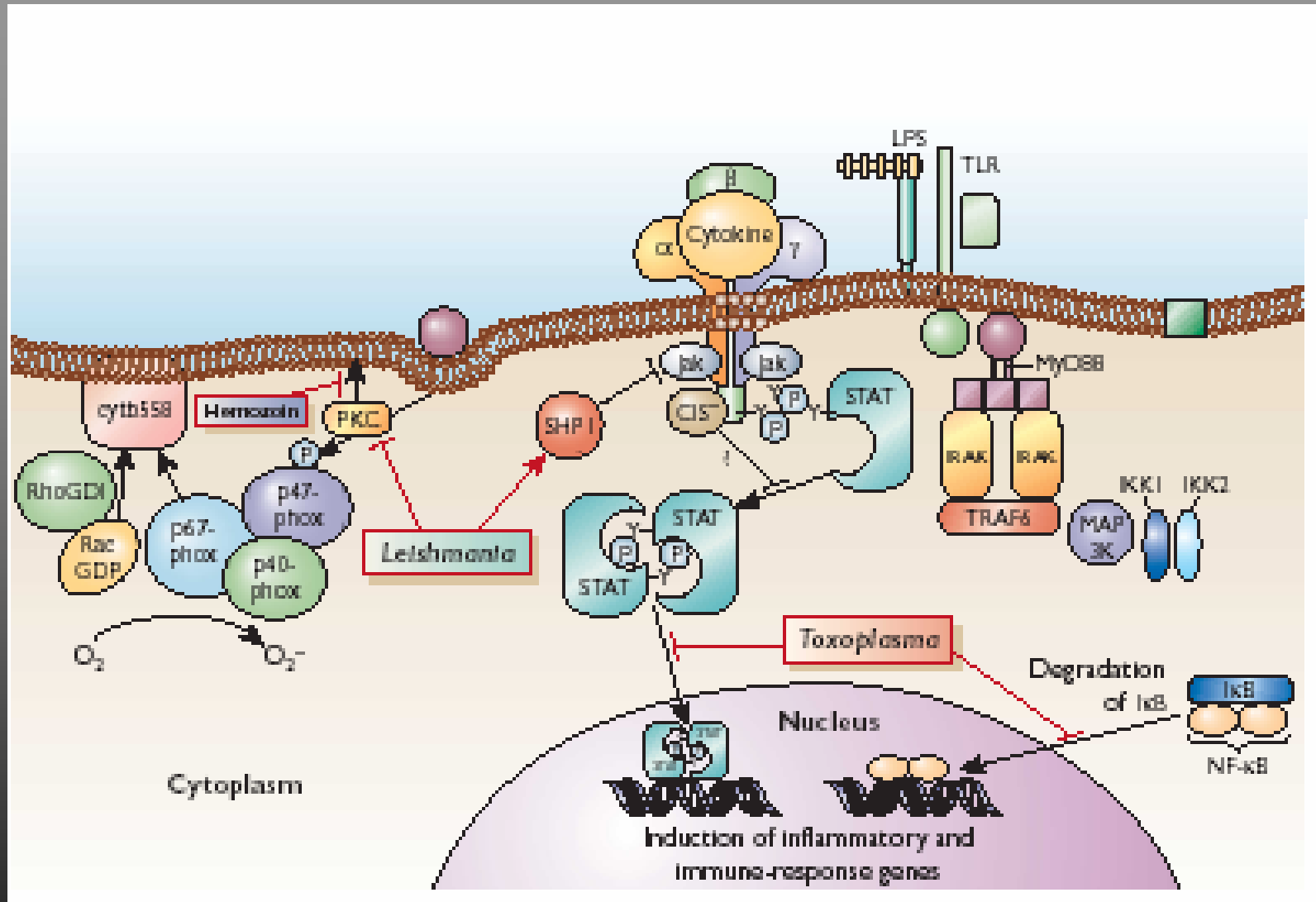
- Inhibición o disminución de la actividad de la PKC.
- Atenuación de las señales dependientes de Ca^{2+} y PKC
- Desfosforilación de proteínas celulares incluyendo PTKs.



INTERFERENCIA CON EL PROCESAMIENTO ANTIGÉNICO

- **La mayoría de cels infectadas son reconocidas y destruidas por procesos que envuelven mol asociadas al HMC de APC**
- **Algunos agentes infecciosos evaden ese reconocimiento, inhibiendo los péptidos procesados de la superficie de las APC**





Evasión de la respuesta inmunológica en NCC.

Moléculas del parásito	Efecto en el hospedador
Teniastatina	Inhíbe proteínas del complemento Disminuye la producción de IL-1 y IL-2 y la proliferación de leucocitos Inhíbe la quimiotaxis y agregación de granulocitos
Paramiosina	Activa y consume el complemento
Polisacaridos sulfactados	Detoxifica intermediarios reactivos del oxígeno
Glutation-S-transferasa, Glutation peroxidasa, Glutation reductasa, y superóxido dismutasa	Digestión de inmunoglobulinas
Proteasa de Cisteína	Induce una respuesta Th2 y suprime inhibe la inflamación
Factores del parásito que no han sido bien definidos	Inhíbe la función de los macrófagos Disminuye la proliferación de linfocitos, IL2, y producción de INF- γ Incrementa la producción de IL-4 y IL10

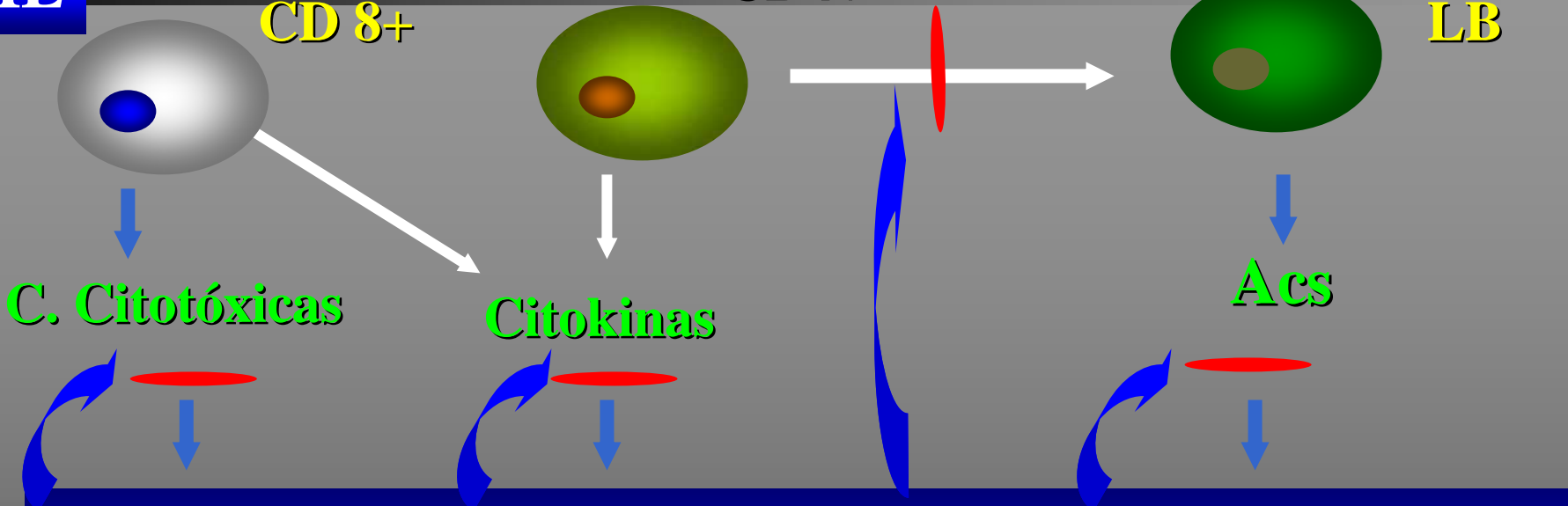


RIE

CD 8+

CD4+

LB



Microorganismos

HIV

Streptococcus

Staphylococcus

Poxvirus

**Citokinas
no linfoides**

Vía clásica

Vía Alternativa



RINE