

Morella Bouchard
IDIC-ULA
2016

INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Mecanismos de Evasión de la Respuesta Inmune

Enfermedades no-transmisibles:

Enfermedad
Cardiovascular
30.2%

Cáncer
15.7%

Diabetes
1.9%

Otras enfermedades crónicas
15.7%

Enfermedades Infecciosas:

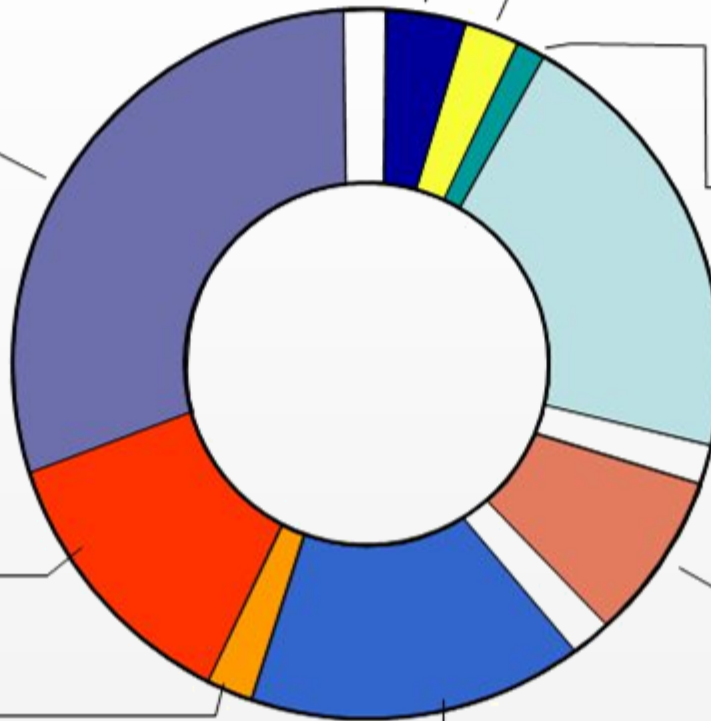
VIH/SIDA 4.9%

Tuberculosis 2.4%

Malaria 1.5%

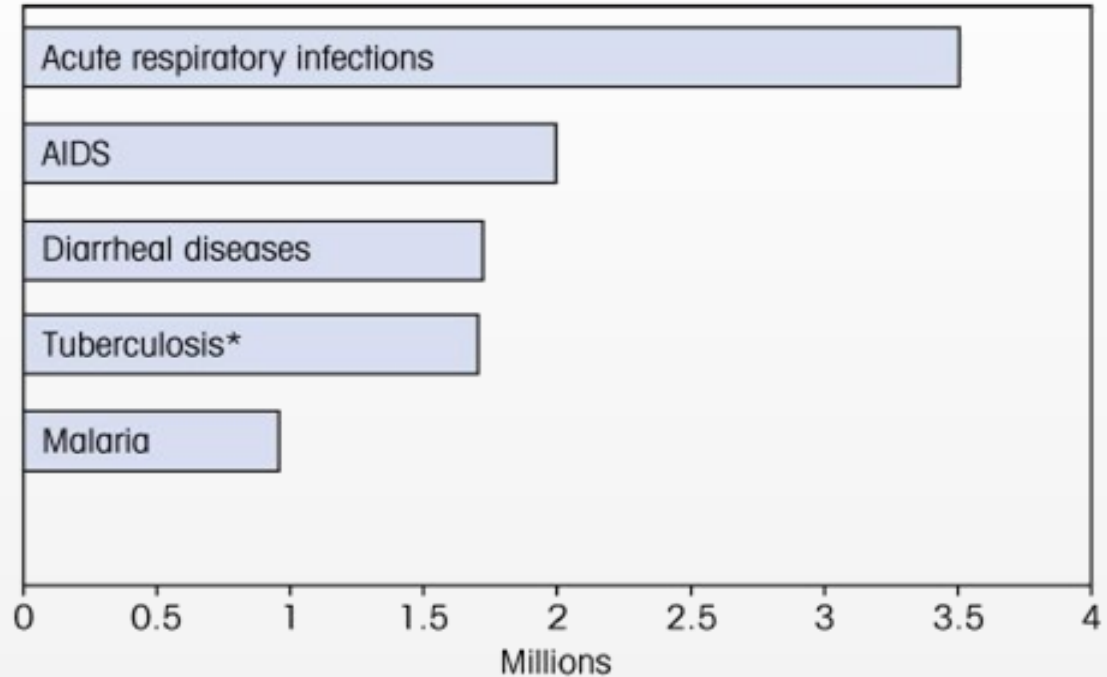
Otras
Enfermedades
Infecciosas
20.9%

Accidentes 9.3%



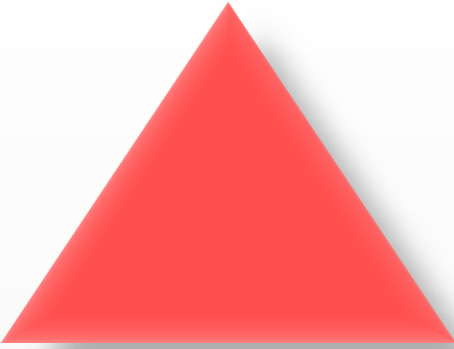
Causas de muerte según la OMS

Infecciones más importantes que afectan a los humanos mundialmente



- VIH
- Tuberculosis
- Malaria

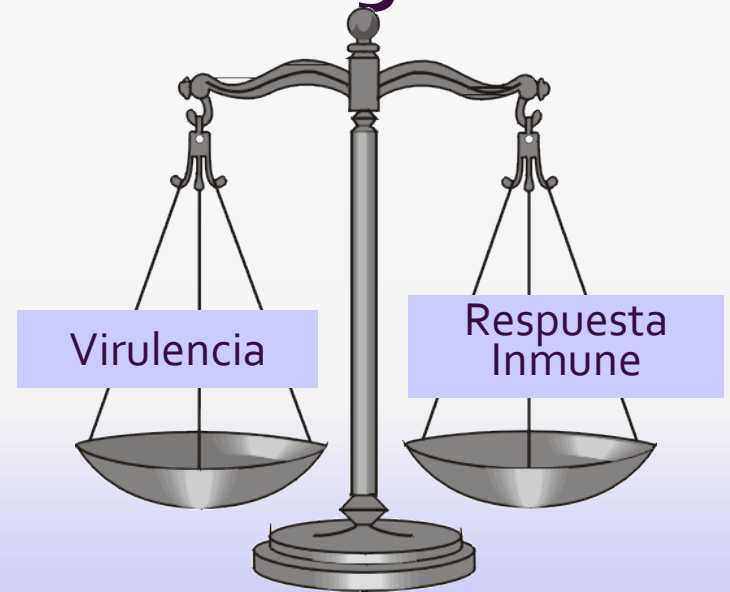
Hospedero susceptible: Inmunocompetente o Inmunocomprometido



Patógeno: Ambiente

- Primario
- Oportunista

✓ **Patogenicidad**



✓ **Interacción H-P-A:**

Comensalismo

Colonización

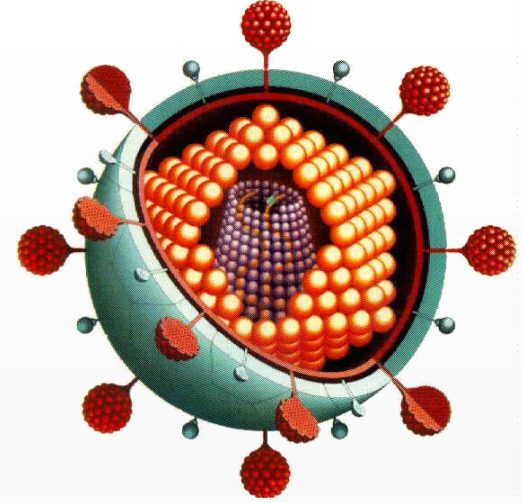
Persistencia

Mecanismos de daño tisular de los agentes infecciosos: Patogenicidad

Mecanismos efectores de la RI

Mecanismos de evasión

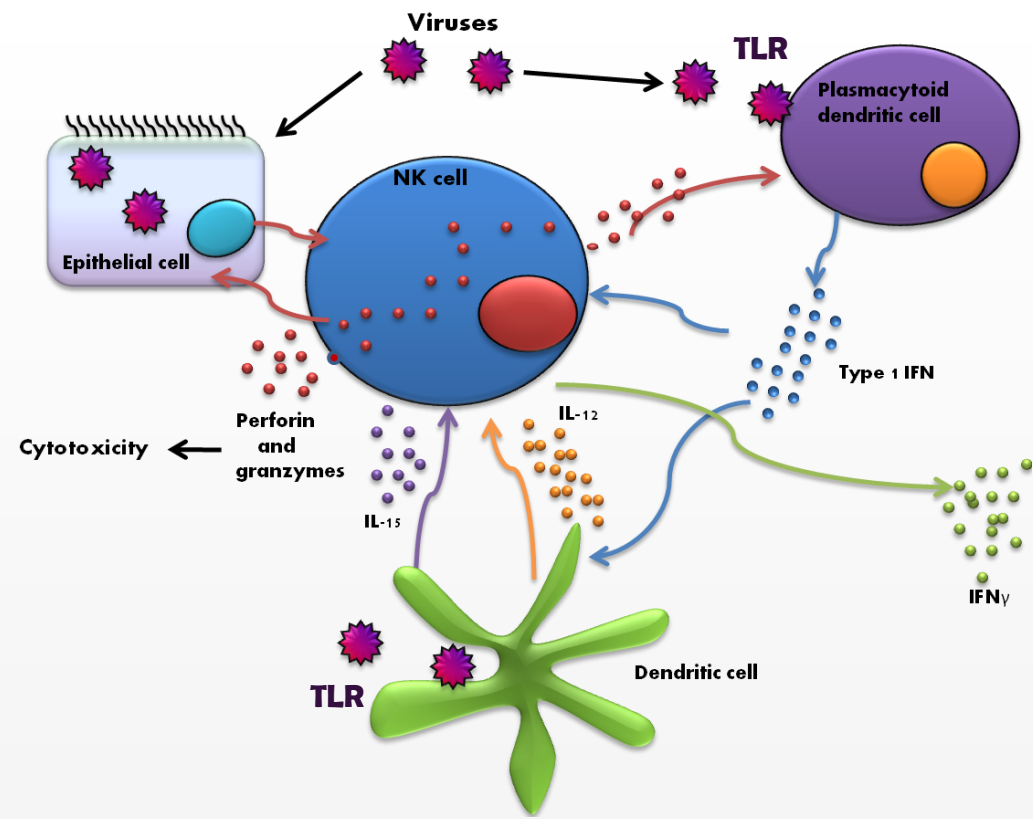
Virus



Patogenicidad

- Efecto citopático directo (polio)
- Agudas: gripe, rubeola, varicela, sarampión.
Inmunidad de por vida
- Persistencia
 - Latentes: Varicela zoster, herpes simple I
 - Crónicas: VHB, VHC
- Transformación de la célula infectada (oncogen del VHB, EBV induce traslocación de *c-myc*)
- Inducción de autoinmunidad

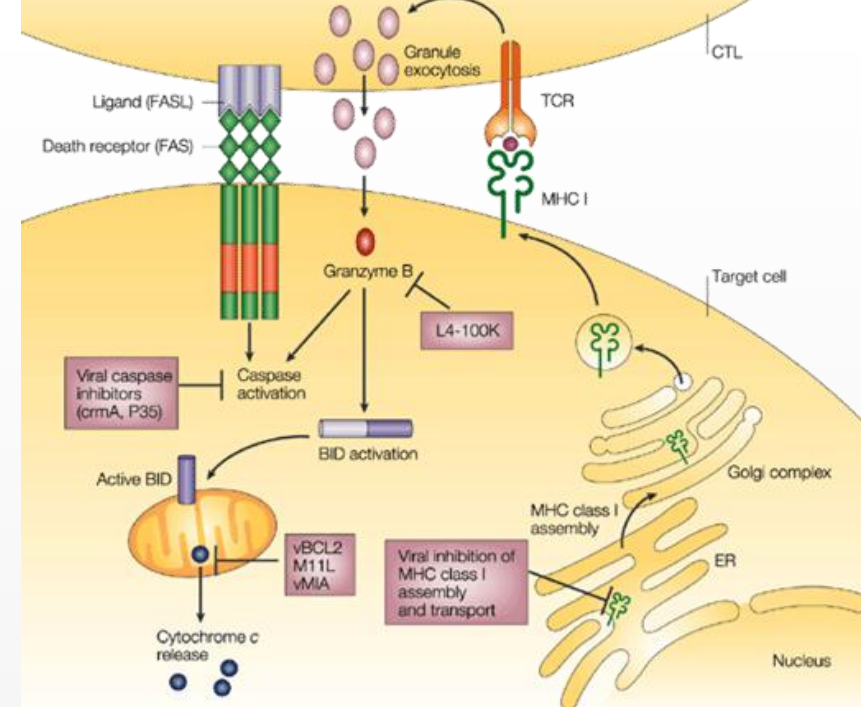
Virus



Mecanismos de RI innata

- Reconocimiento por TLR₃, TLR₇, TLR₈, TLR₉
- Inhibición de la infección por los IFNs de tipo I
- Destrucción de las células infectadas por las NK

Virus



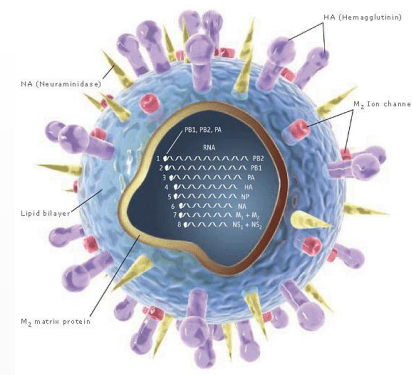
Mecanismos de RI adaptativa

- Linfocitos T CD8+ (CTL) que destruyen las células infectadas
- Acs que bloquean la entrada a la célula huésped
- Memoria inmunológica: Acs que generan resistencia inmune (polio, viruela, sarampión)

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 | Agglutinates viral particles |
| | Complement activated by IgG or IgM antibody | 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 | Has direct antiviral activity |
| | Cytotoxic T lymphocytes (CTLs) | Kill virus-infected self-cells |
| | NK cells and macrophages | Kill virus-infected cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) |

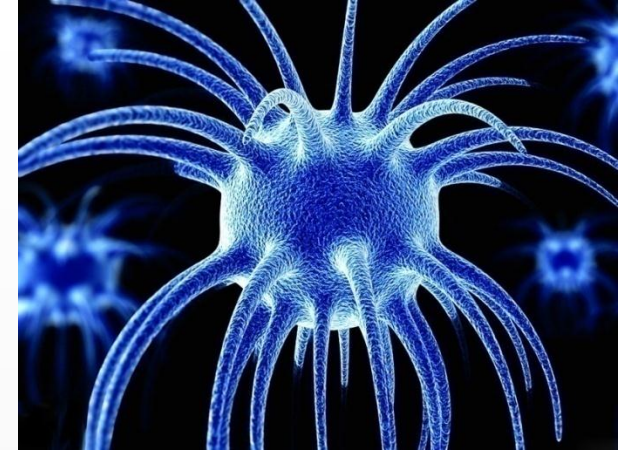
Virus



Mecanismos de evasión

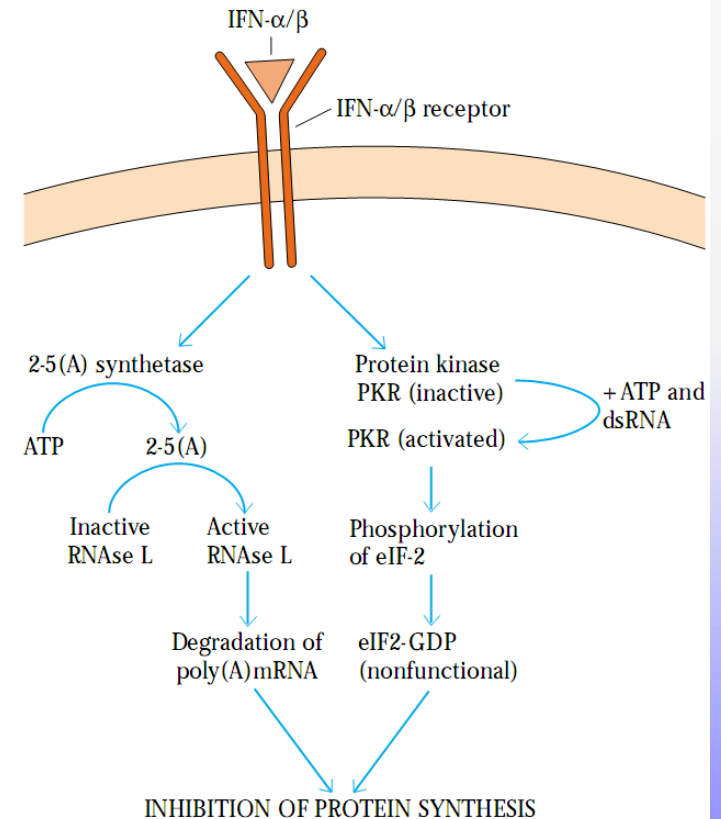
- Evitan el reconocimiento al ubicarse en sitios inmunológicamente privilegiados
- Evasión de la acción del IFN α e IFN β .
- Inhibición de la presentación antigénica
- Evasión de la destrucción mediada por el complemento
- Variación antigénica
- Producción de viroquinas y virorreceptores
- Inmunosupresión

Virus

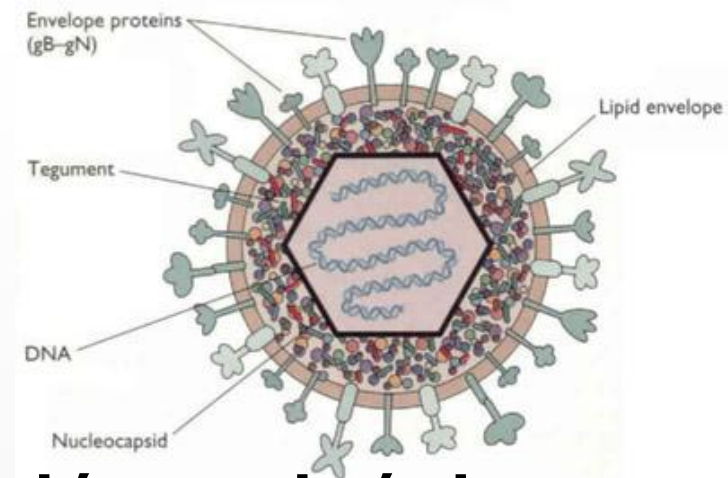


Evación de la acción del IFN α e IFN β

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



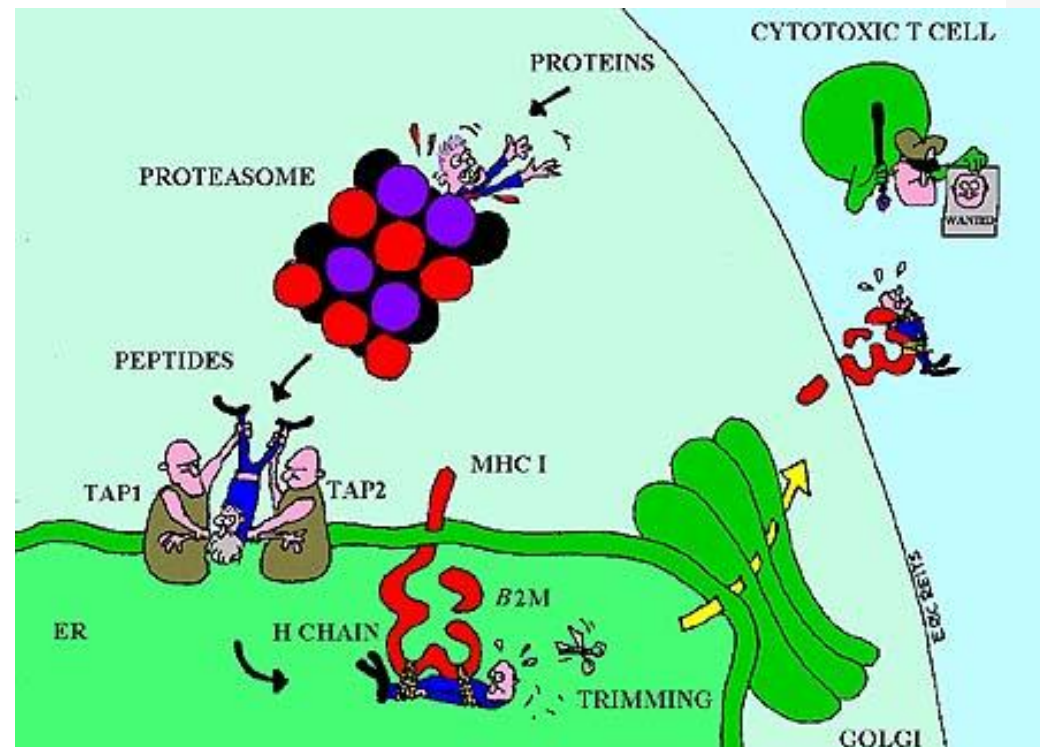
Virus



Inhibición de la presentación antigénica

- VHS-1 y VHS-2 expresan una proteína sintetizada después de la replicación viral: ICP47 que inhibe a TAP

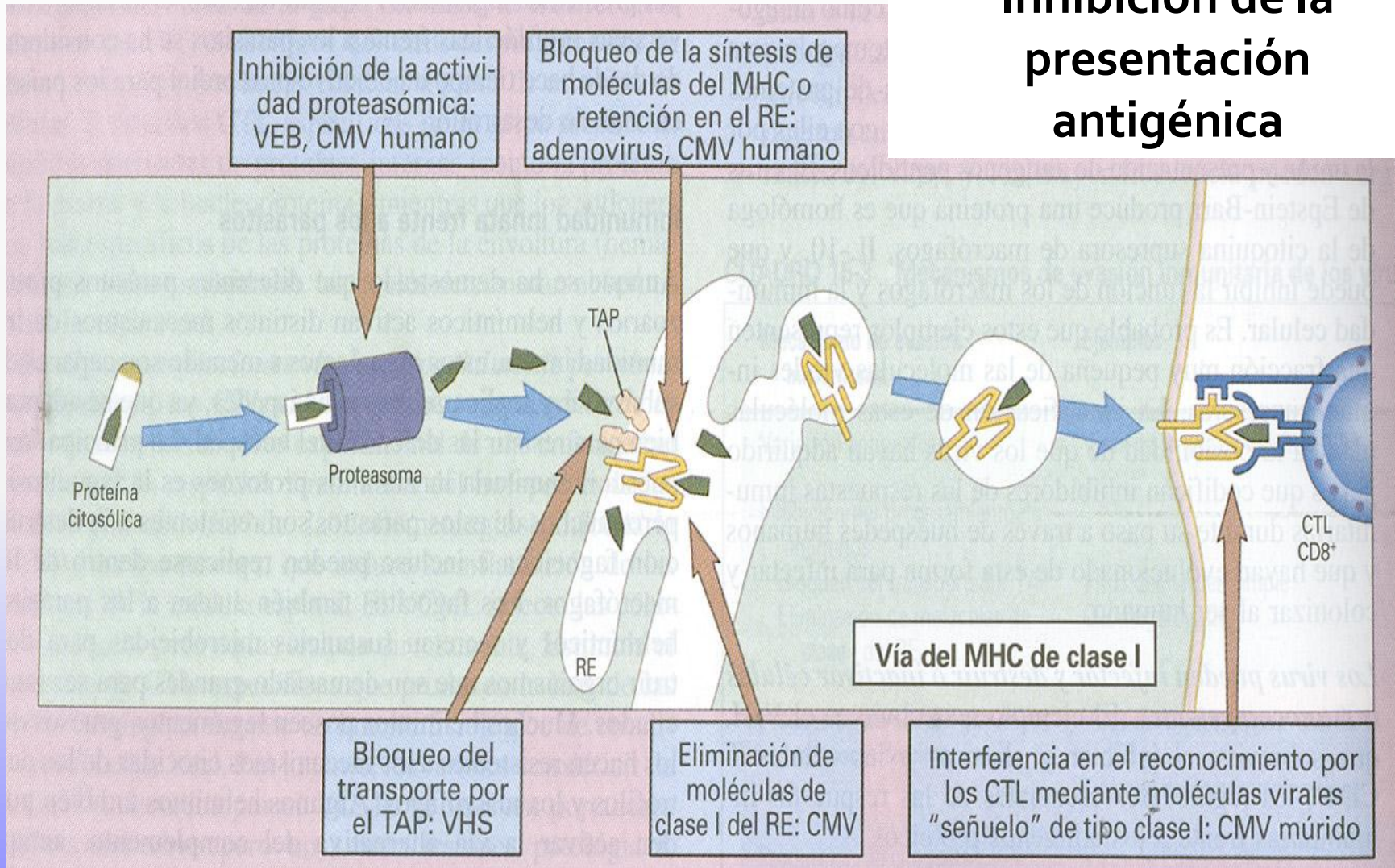
- La inhibición de TAP bloquea la distribución del Ag a MHC clase I evitando la presentación del ag viral al L TCD8+.



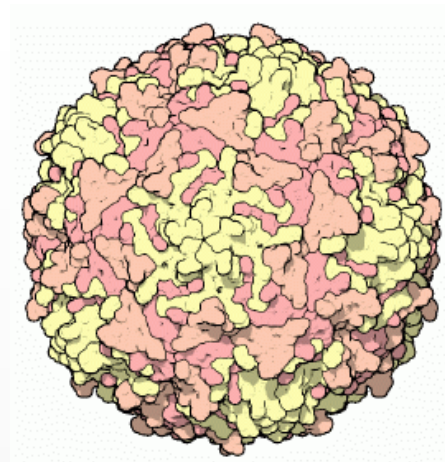
Virus

- Adenovirus y CMV : ↓MHC clase I
- CMV, sarampión y VIH: ↓MHC clase II

Inhibición de la presentación antigénica



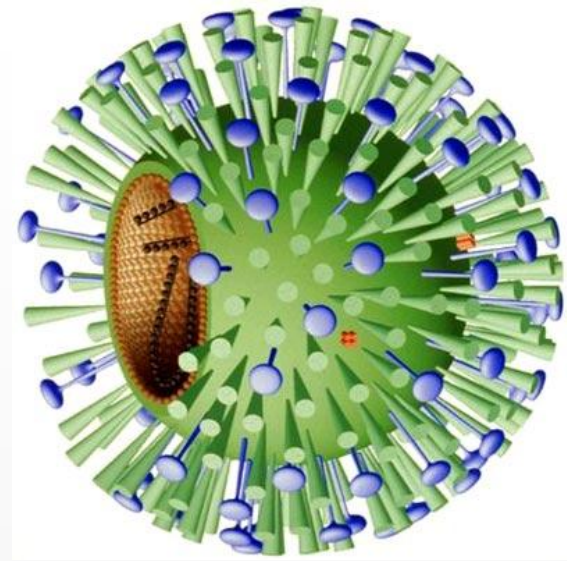
Virus



Evación de la destrucción mediada por el complemento

- El virus de la vacuna: proteína que se une a C₄b, inhibe la vía clásica.
- El VHS: glicoproteína que se une a C₃b, inhibe vía clásica y alternativa

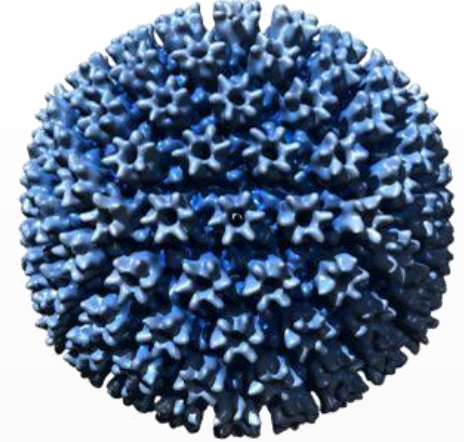
Virus



Variación antigénica

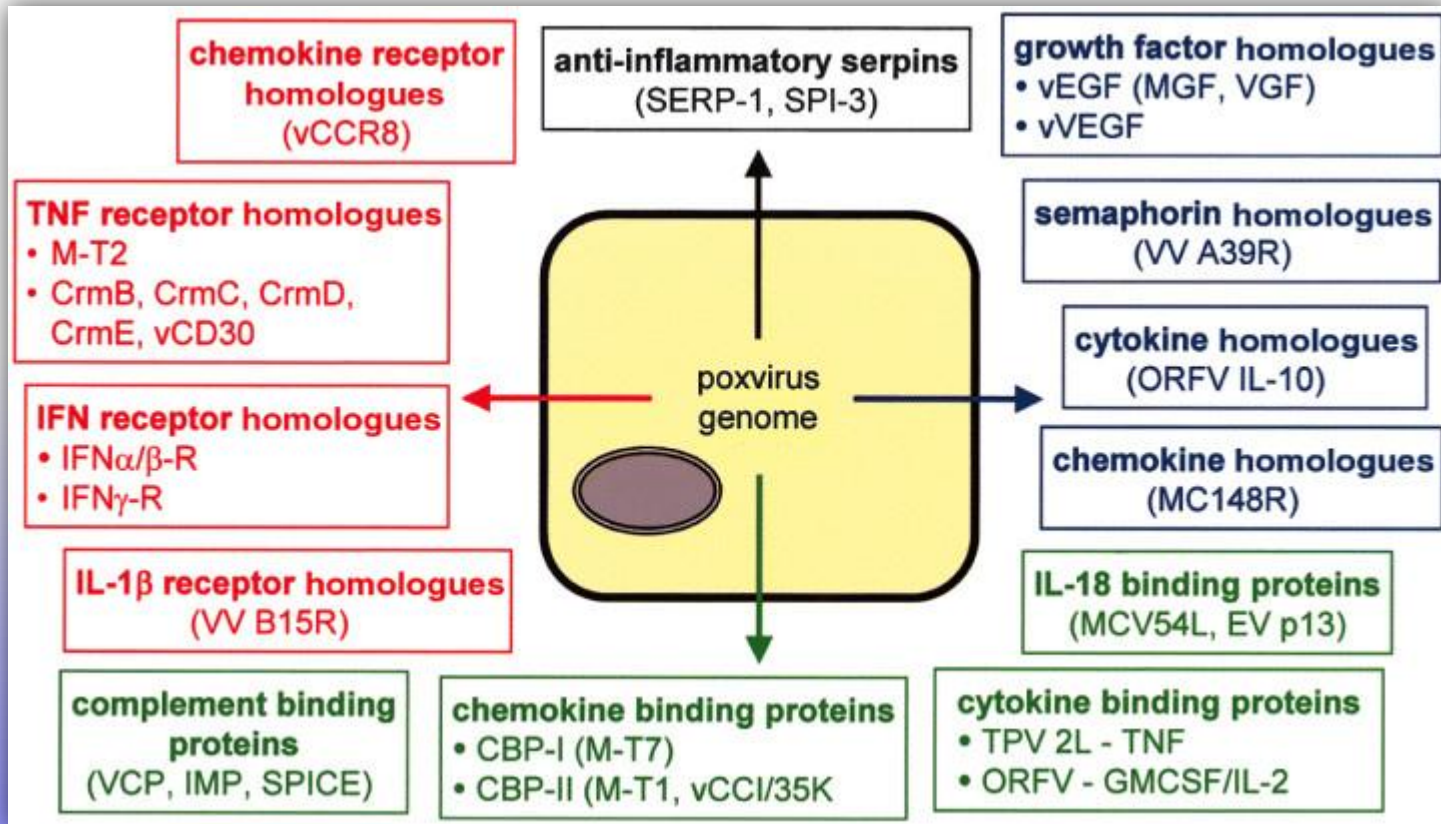
- El virus de la influenza
- VIH
- Rinovirus
- Las variaciones antigénicas ocasionan la emergencia de nuevas cepas infecciosas

Virus



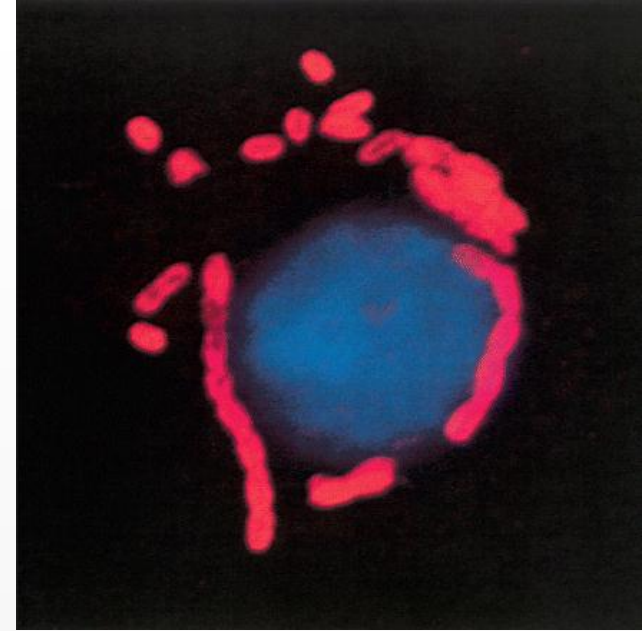
Producción de viroquinas y virorreceptores

BCRF1 : proteína homóloga a la IL-10 producida por EBV



BACTERIAS EXTRACELULARES

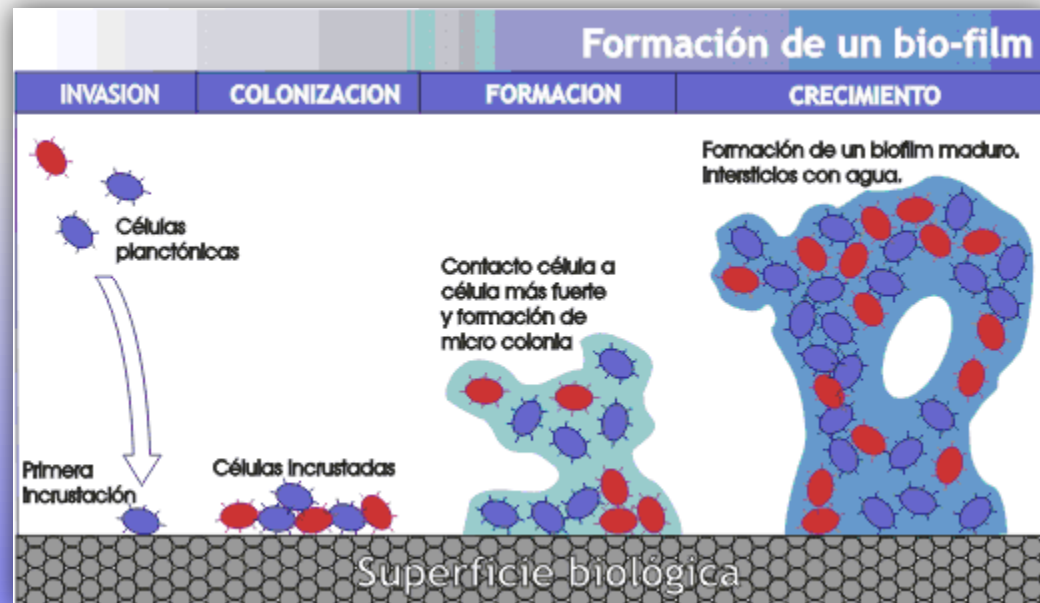
- Bacterias capaces de replicarse fuera de las células
- Cocos Gram-positivos piogénicos o productores de pus (*Staphylococcus, Streptococcus*),
- Cocos Gram-negativos (*meningococo y gonococo*)
- Bacilos Gram-negativos (*enterobacterias, Pseudomonas, Haemophilus*)
- Bacilos Gram positivos (*Bacillus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



BACTERIAS EXTRACELULARES

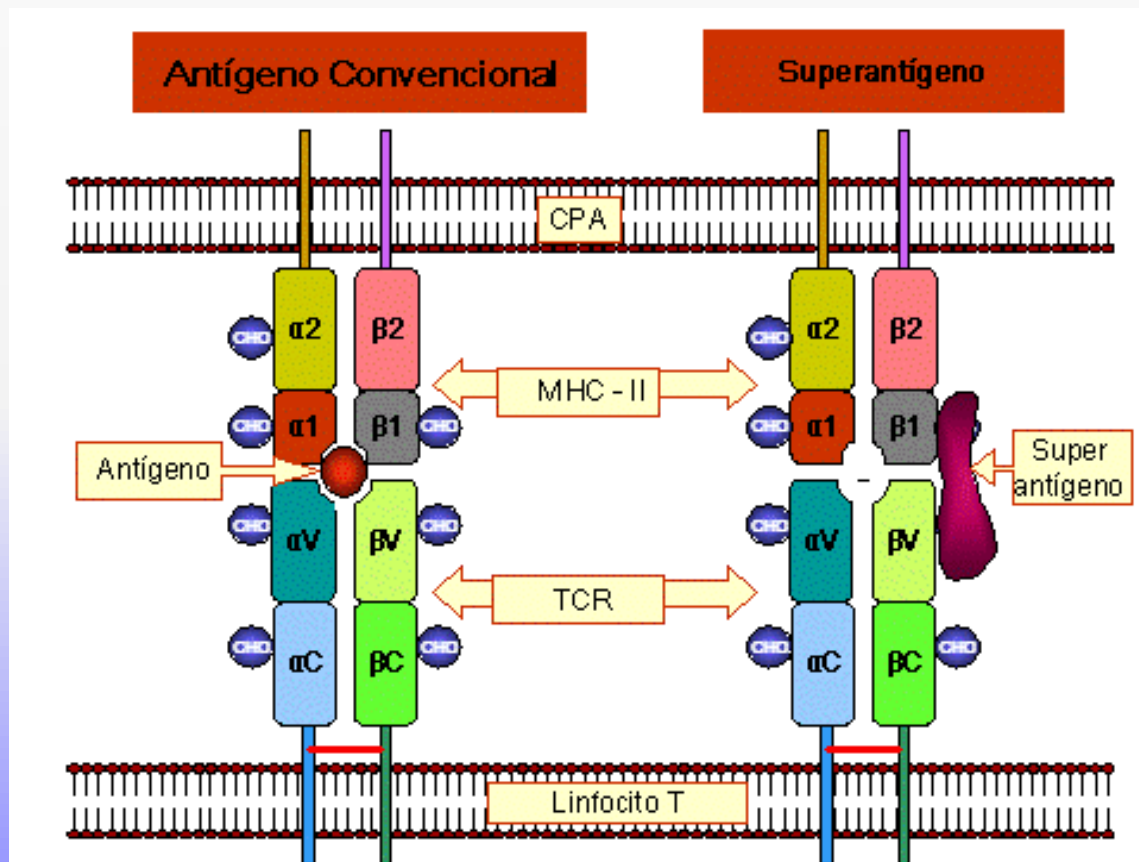
Patogenicidad:

- Adherencia: Pili de N gonorrea
- Capacidad de multiplicación en los tejidos
- Producción de **toxinas**:
endotoxinas (LPS) o exotoxinas
- Formación de biopelículas (*biofilms*)
- Superantígenos:
Sepsis



BACTERIAS EXTRACELULARES

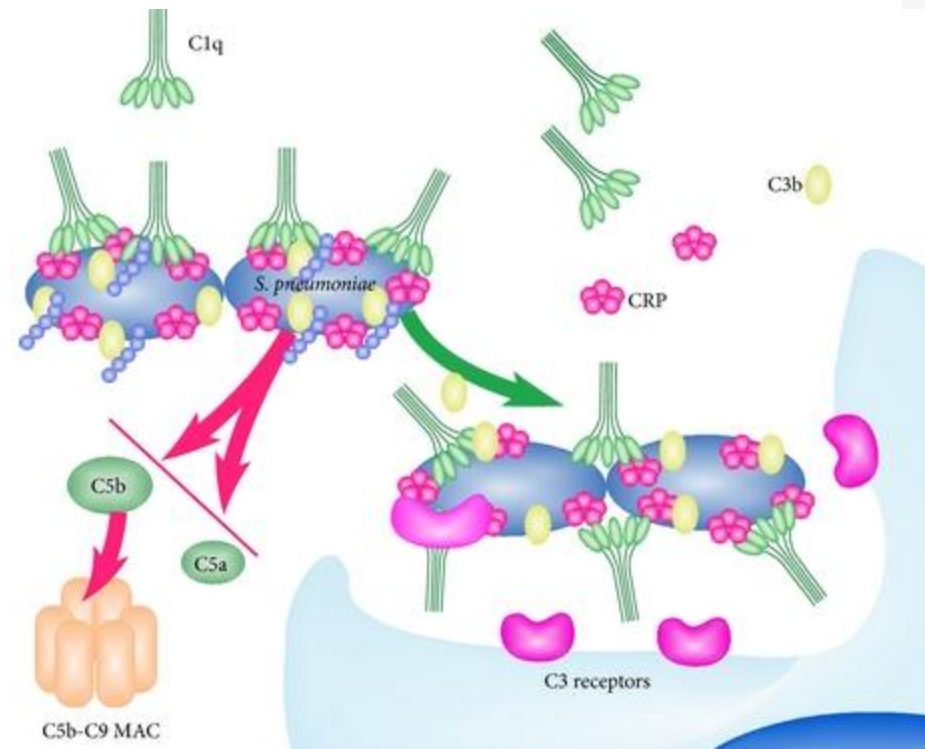
Superantígenos



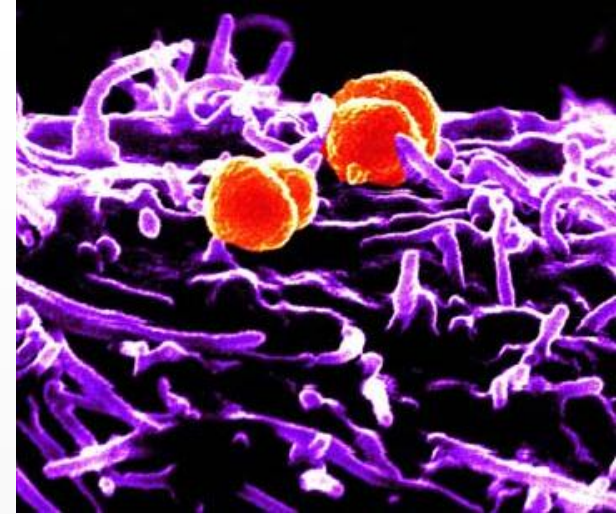
BACTERIAS EXTRACELULARES

Mecanismos de RI innata

- Activación del complemento por vía alternativa o de las lectinas (opsonización, lisis celular)
- Fagocitosis
- Respuesta inflamatoria
- Proteína C reactiva
- Microbiota



BACTERIAS EXTRACELULARES

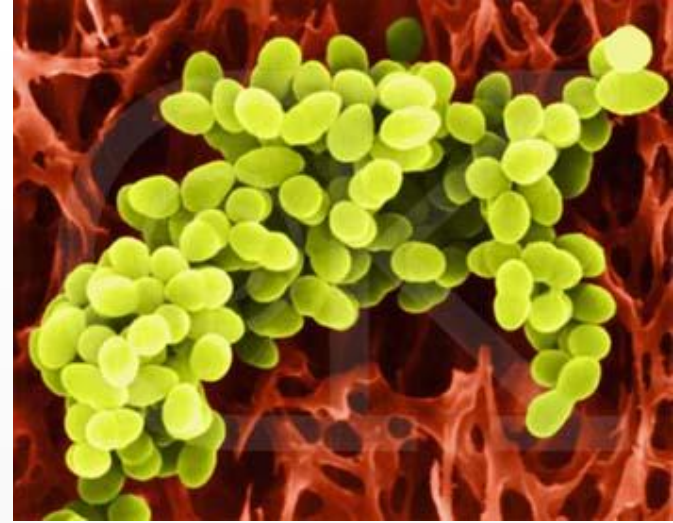


Mecanismos de RI adaptativa

**Inmunidad humoral: potencia 100 veces RI
innata**

- Neutralización IgA IgG
- Opsonización IgG (2 opsoninas potencian 1000 veces la RI)
- Activación del complemento IgM IgG
- Fagocitosis

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

ESTRATEGIAS DE LAS BACTERIAS EXTRACELULARES PARA EVITAR EL COMPLEMENTO

a) Aceleración de la degradación del complemento por acción de productos microbianos:

C5a proteasa (*S. pyogenes*)
Elastasa (*Pseudomonas*)

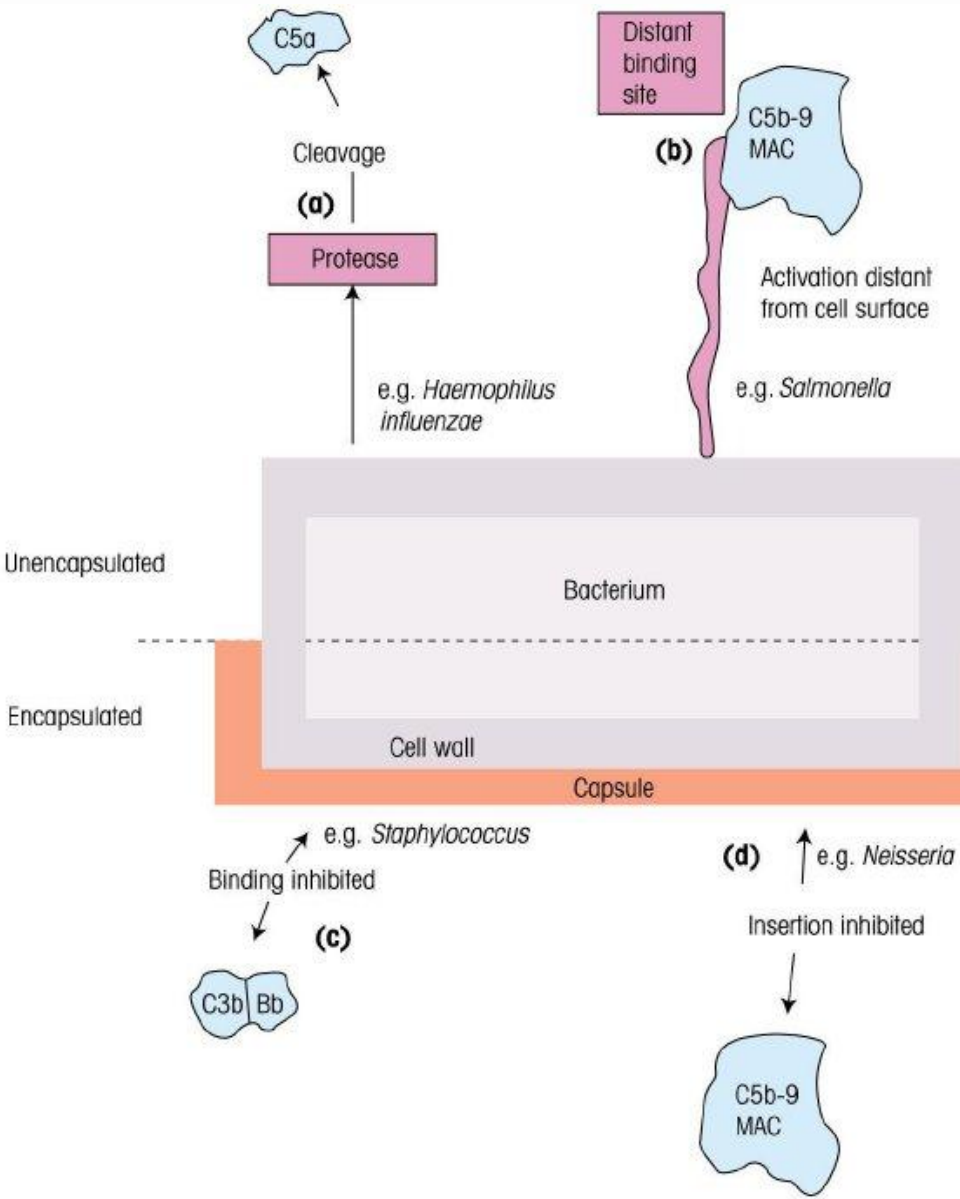
b) Efectores del complemento desviados de la pared celular microbiana

c) La cápsula proporciona una superficie deficiente para la estabilización de la convertasa de la vía alternativa

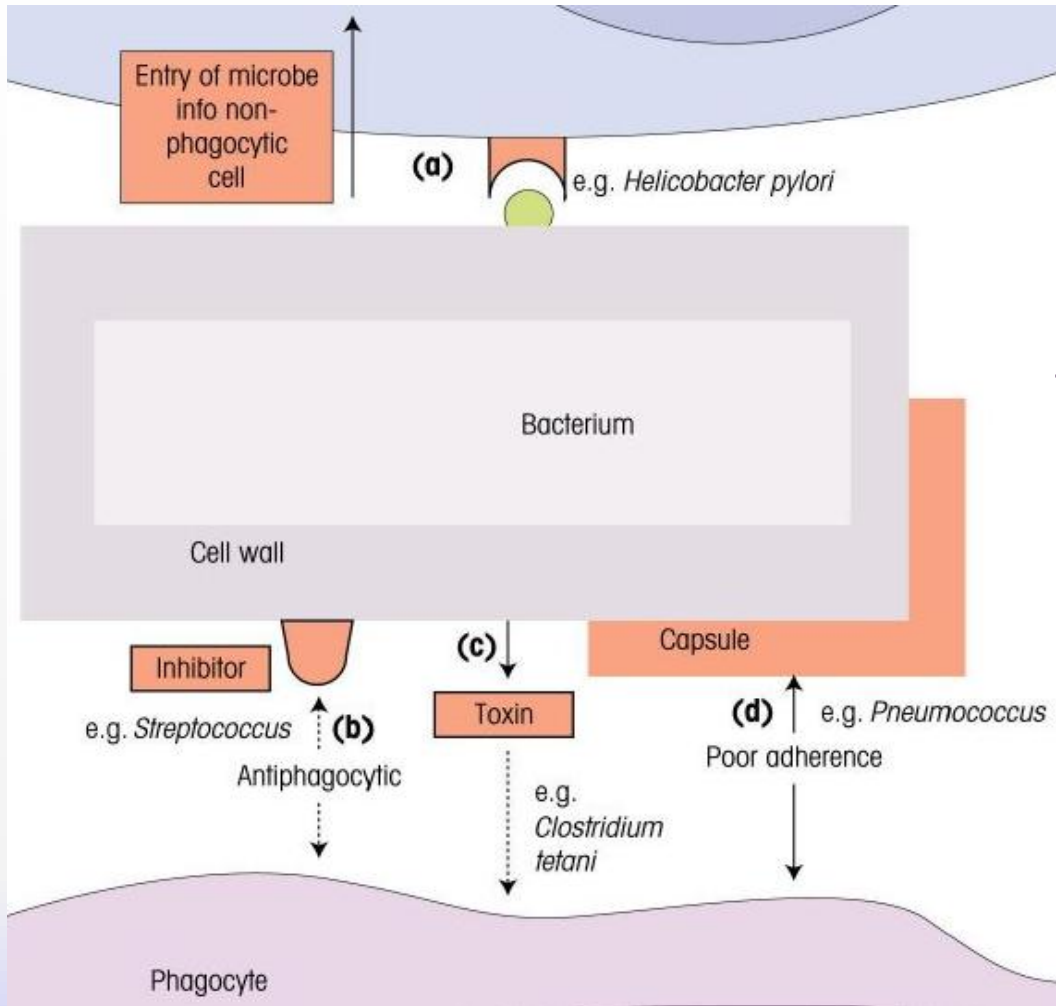
d) La pared celular impide la entrada del CAM (MAC)

LPS de enterobacterias
Omps de *Neisseria*

e) Proteínas bacterianas que unen factores H
Proteína M (*S. pyogenes*)
Proteína II (*N. gonorrhoeae*)



ESTRATEGIAS DE LAS BACTERIAS EXTRACELULARES PARA EVITAR LA FAGOCITOSIS



a) El microorganismo se adhiere a un componente de superficie de una célula no fagocítica

b) Inhibidor de la fagocitosis

c) Exotoxina que envenena al fagocito

d) La cápsula proporciona una adherencia deficiente al fagocito

Cápsulas: antiopsonizantes, voluminosas

Acido siálico (*Neisseria meningitidis*),
Acido hialurónico (*Streptococcus pyogenes*)

Recubrimiento con proteínas del hospedero

Fibronectina (*Staphylococcus aureus*),
Lactoferrina, transferrina (*Neisseria*)

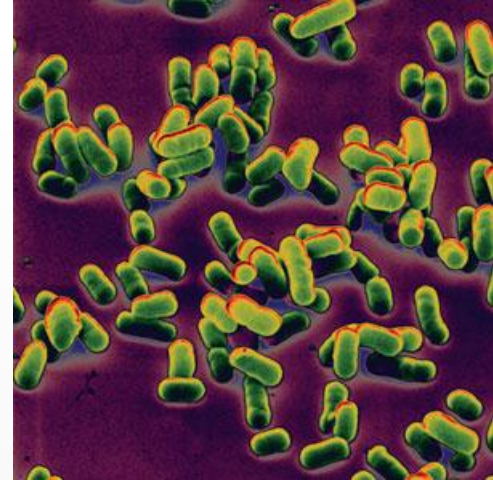
e) Citotoxinas que matan leucocitos

Yops (*Yersinia*)

leucocidinas (*S. aureus*, *S. pyogenes*)

f) Eliminación de productos intermedios del oxígeno
Catalasas que destruyen H₂O₂

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



Patogenicidad:

- 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, M θ 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

BACTERIAS INTRACELULARES

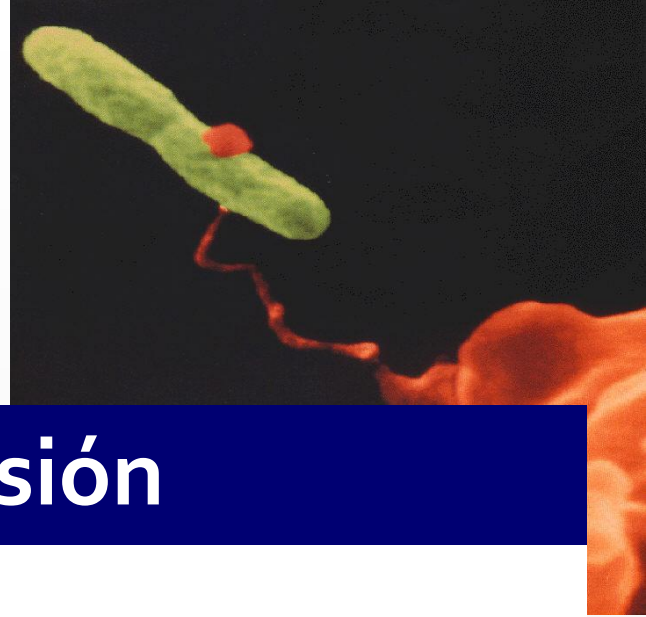


Mecanismos de RI adaptativa

Inmunidad celular

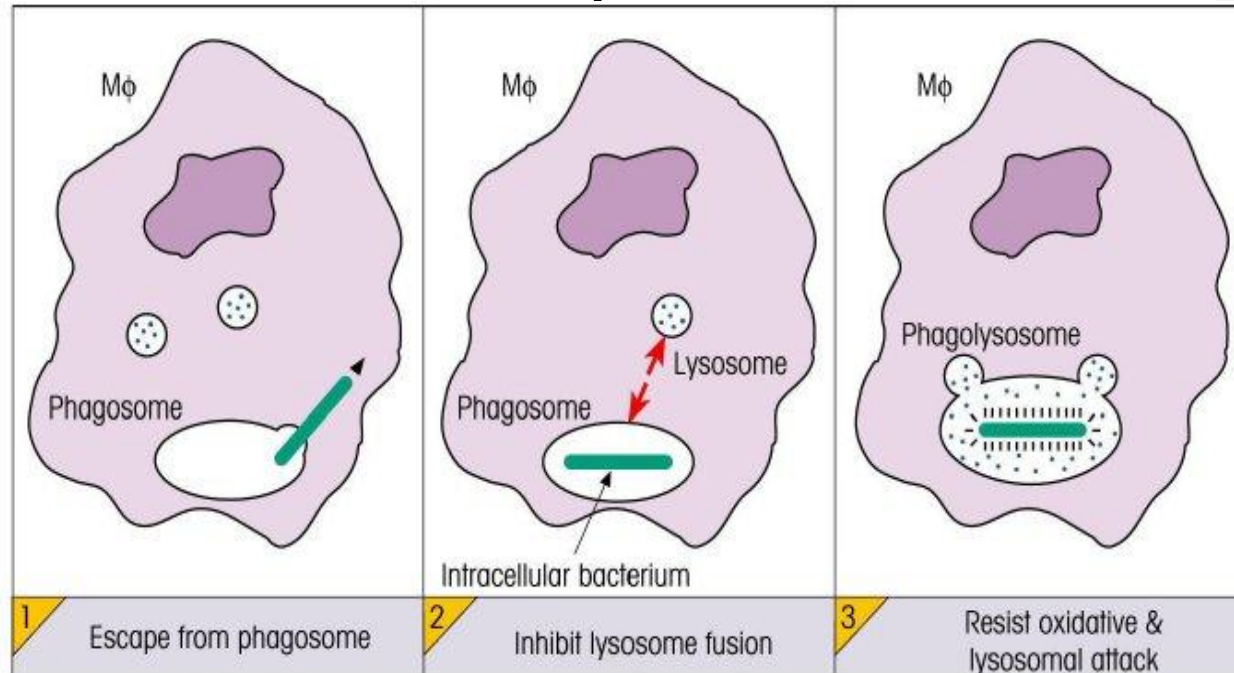
- Producción de citocinas Th₁, como IFN- γ , para activación de M θ
- Lisis de las células infectadas por la acción de los CTL (LT CD8+)

BACTERIAS INTRACELULARES



Mecanismos de evasión

- Escape del fagosoma
- Inhibición de la formación del fagolisosoma
- Eliminación de productos intermediarios del oxígeno
- Resistencia a los lisosomas



BACTERIAS INTRACELULARES



Mecanismos de evasión

- Inmunosupresión: *Mycobacterium*
Ausencia de señales coestimuladoras
(interferencia con secreción de citocinas)
Activación de células T con actividad supresora (Th2)
- Inducción de apoptosis en macrófagos
Salmonella y *Shigella*
- Modificación de vías de señalización
Yersinia pestis IcrV interactúa con TLR2 para M θ
produzca IL10

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 |

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 |

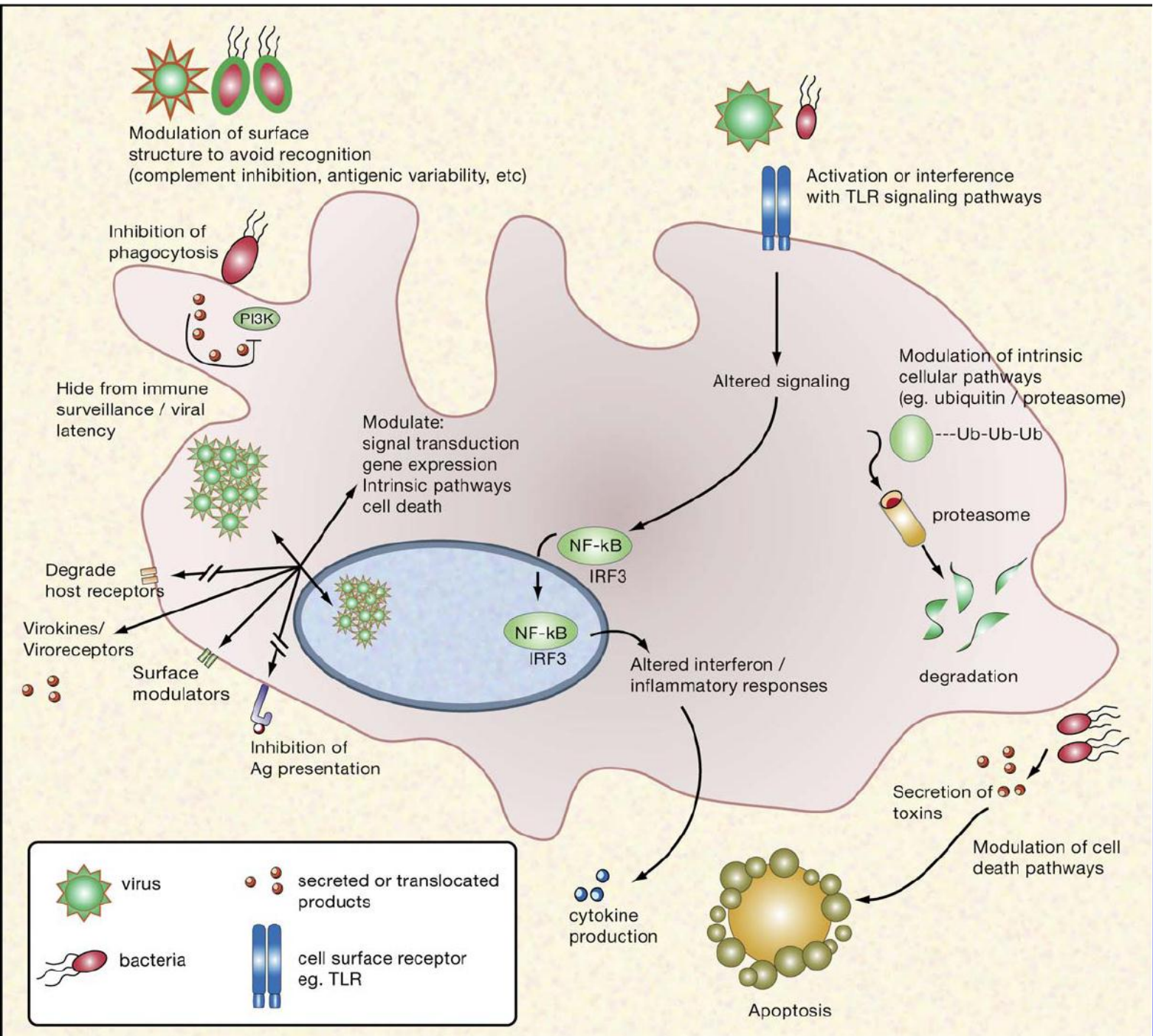
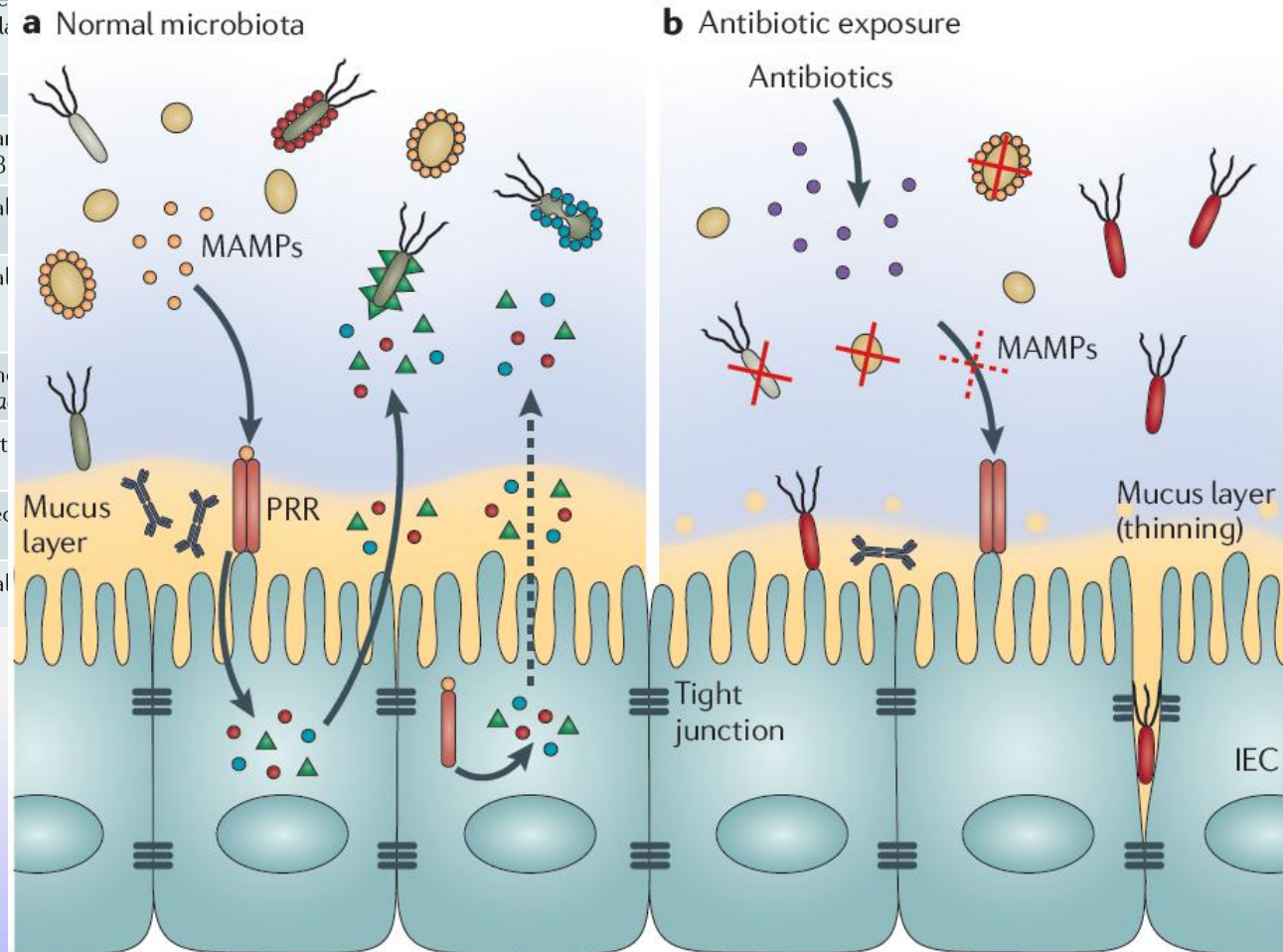


Table 2 | Antibiotic-associated changes in immunity

| Antibiotic | Effects on the microbiota | Effects on immunity |
|--|--|--|
| Vancomycin, neomycin and metronidazole | • Reduced total bacteria | • Reduced expression of REG3 γ (recovered with LPS treatment) |
| Streptomycin | • Reduced total bacteria | • Reduced expression of REG3 β (recovered with a TLR2 agonist) |
| Amoxicillin | • Change in the • Depletion of <i>Lactobacillus</i> | |
| Polymyxin B | • Unknown | |
| Vancomycin or ampicillin | • Depleted Gram • Depleted SFB | |
| Ampicillin, gentamicin, metronidazole, neomycin and vancomycin | • Reduced total | |
| Streptomycin and cefotaxime | • Reduced total | |
| Metronidazole | • Changes in the • More <i>Bifidoba</i> | |
| Ampicillin, vancomycin, neomycin and metronidazole | • Reduced bact | |
| Amoxicillin and clavulanic acid | • Undetermined microbiota | |
| Ampicillin, neomycin sulphate, metronidazole and vancomycin | • Reduced total | |

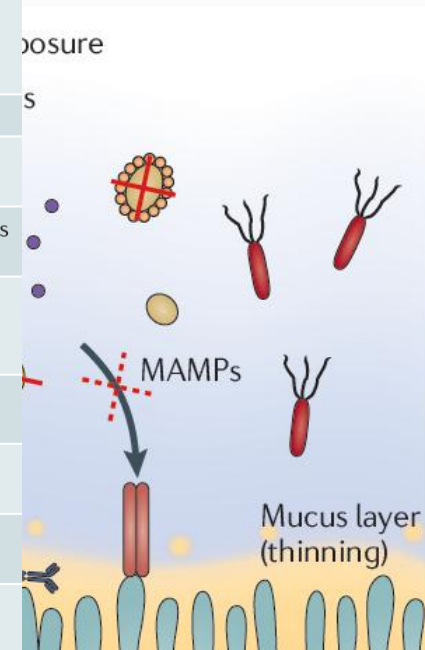
Los antibióticos alteran la homeostasis epitelial en el intestino e incrementan la vulnerabilidad para la entrada de patógenos



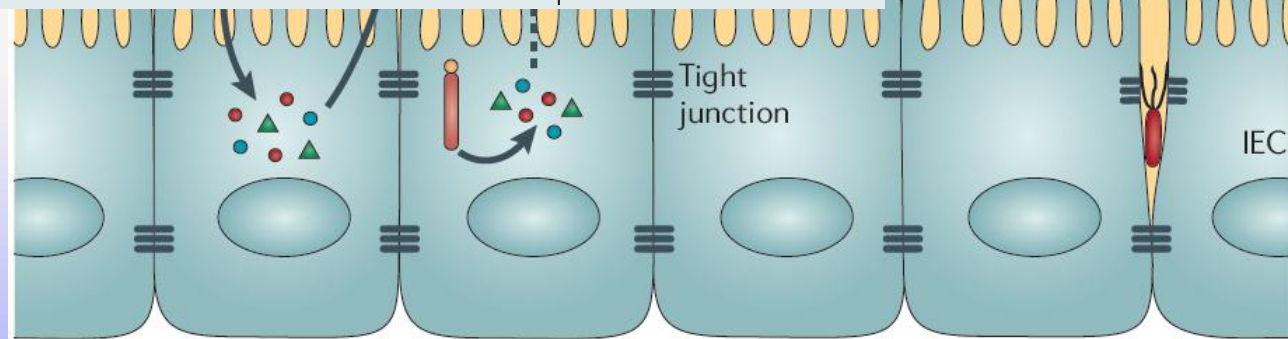
| | | | | | |
|--|---------------|-------|----------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Microbiota | AMPs: | | Direct target of antibiotics | |
| | Pathogens | | Cathelicidins | | Indirect effect of antibiotics |
| | Secretory IgA | | C-type lectins | | |
| | | | Defensins | | |

Table 2 | Antibiotic-associated changes in immunity

| Antibiotic | Effects on the microbiota | Effects on immunity |
|--|--|--|
| Vancomycin, neomycin and metronidazole | • Reduced total bacteria | • Reduced expression of REG3 γ (recovered with LPS treatment) |
| Streptomycin | • Reduced total bacteria | • Reduced expression of REG3 β (recovered with a TLR2 agonist) |
| Amoxicillin | • Change in the microbial composition • Depletion of lactobacilli | • Reduced antimicrobial defence • Reduced expression of MHC molecules • Increased mast cell proteases |
| Polymyxin B | • Unknown | • Increased mast cell numbers |
| Vancomycin or ampicillin | • Depleted Gram-positive bacteria • Depleted SFB | • Depletion of T helper 17 cells |
| Ampicillin, gentamicin, metronidazole, neomycin and vancomycin | • Reduced total bacteria | • Reduced expression of IFN γ and IL-17A by CD4 ⁺ T cells • Reduced production of RELM β |
| Streptomycin and cefotaxime | • Reduced total bacteria | • Reduced expression of TLR2 and TLR4 in peritoneal macrophages • Macrophages less able to respond to LPS induction |
| Metronidazole | • Changes in the composition • More <i>Bifidobacterium</i> spp. | • Disrupted mucus layer • Increased colonization of intestinal crypts |
| Ampicillin, vancomycin, neomycin and metronidazole | • Reduced bacterial ligand CpG DNA | • Suppressed immune response to oral vaccination and infection |
| Amoxicillin and clavulanic acid | • Undetermined change in the microbiota | • Reduced systemic IgG |
| Ampicillin, neomycin sulphate, metronidazole and vancomycin | • Reduced total bacteria | • Reduced bacteriocidal activity of bone marrow-derived neutrophils |

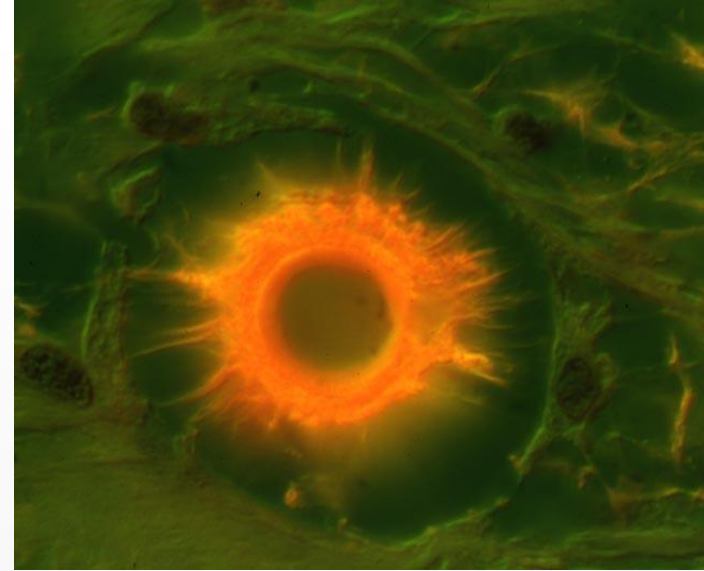


Los antibióticos alteran la homeostasis epitelial en el intestino e incrementan la vulnerabilidad para la entrada de patógenos



| | | |
|---------------|------------------|--------------------------------|
| Microbiota | AMPs: | Direct target of antibiotics |
| Pathogens | • Cathelicidins | Indirect effect of antibiotics |
| Secretory IgA | • C-type lectins | |
| | • Defensins | |

HONGOS



Patogenicidad

- Hongos oportunistas

Enfermedad en pacientes inmunocomprometidos: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* y *Pneumocystis jirovecii*

- Hongos patógenos primarios

Enfermedad en individuos sanos: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides spp*, *Paracoccidioides brasiliensis*

- Ingreso por vía inhalatoria, heridas o comensales

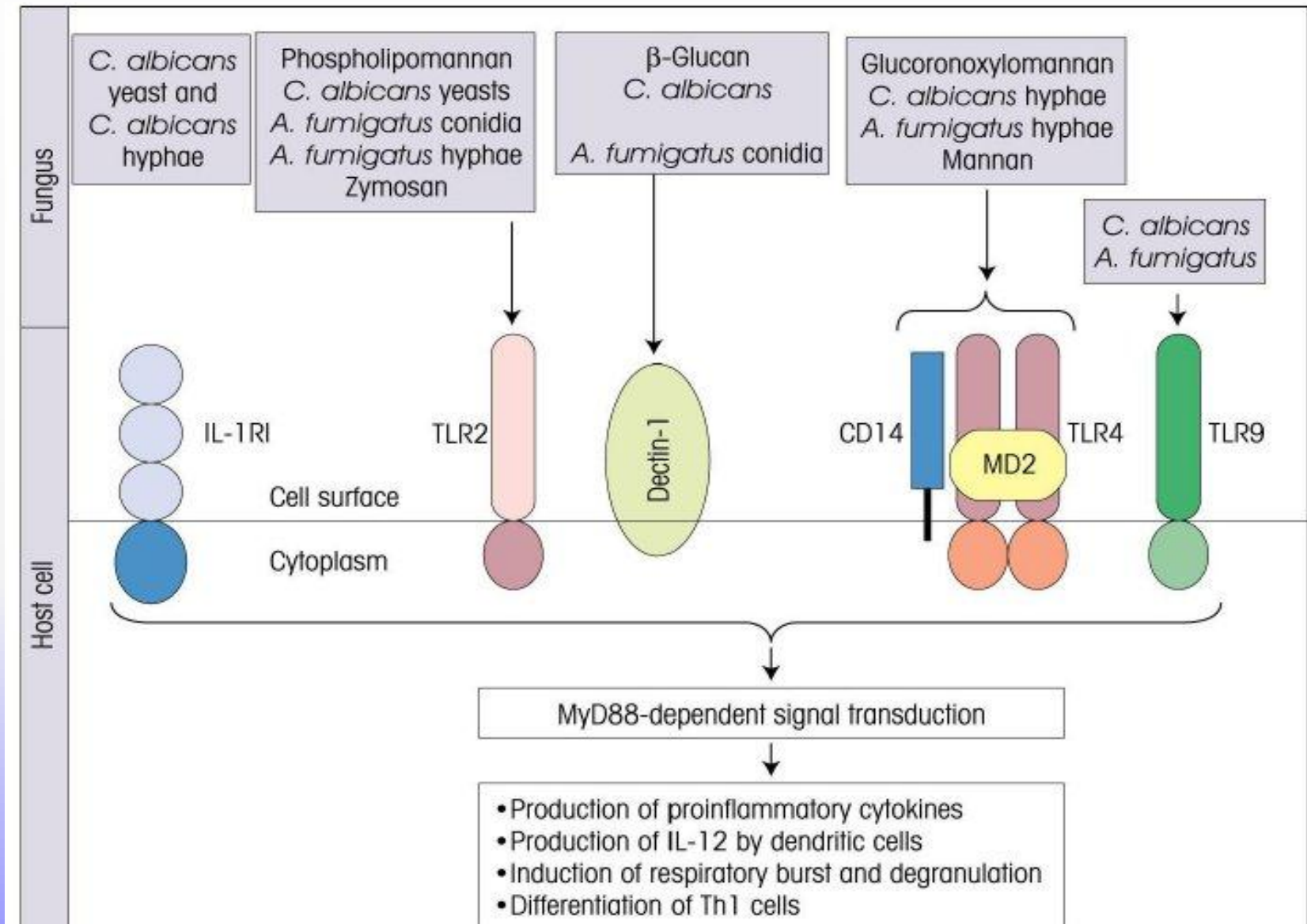
HONGOS



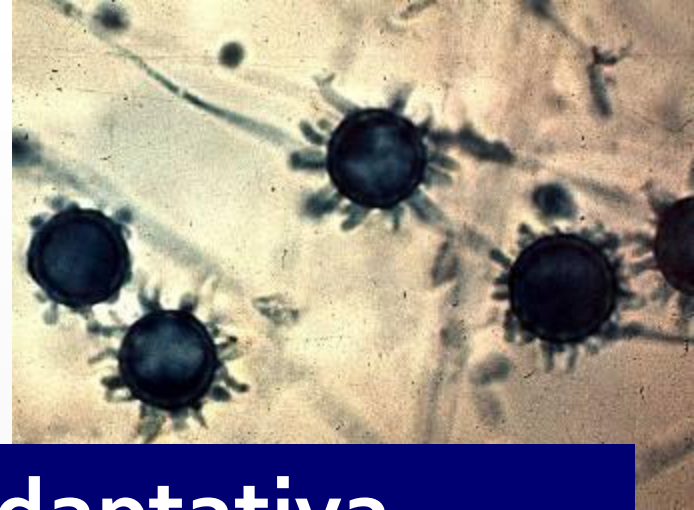
Mecanismos de RI innata

- Piel: queratinocitos producen citocinas y factores de crecimiento que modulan RI
- TLR₂, TLR₄ y TLR₉ primordiales en el reconocimiento
- Los principales mediadores de inmunidad innata frente a los hongos son los neutrófilos y los macrófagos.
- Neutropenia: vulnerabilidad a las infecciones fúngicas oportunistas
- Receptores de lectina tipo C conduce a activación de NLRP₃ citoplasmática que estimula producción de IL1 β

Receptores de Patrones Moleculares asociados a Patógenos para hongos



HONGOS



Mecanismos de RI adaptativa

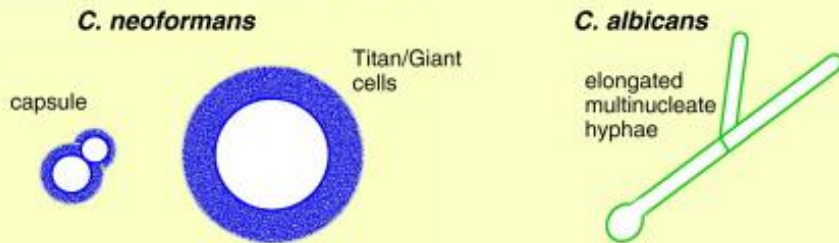
Inmunidad celular

- 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, Th17 y Th22 son protectoras y las Th2 perjudiciales.

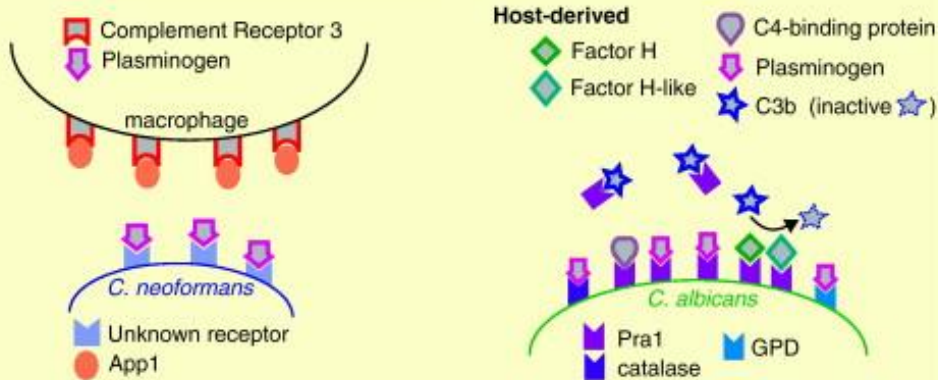
HONGGOS

Mecanismos de Evasión

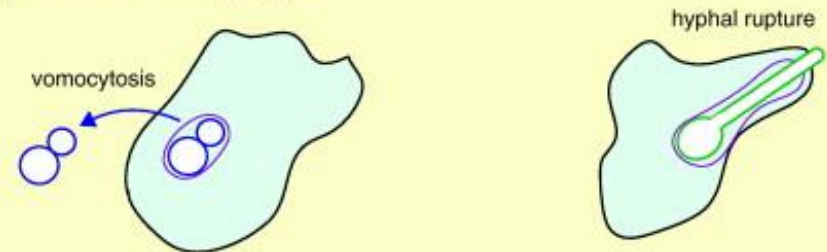
(a) Inhibition of phagocytosis by size



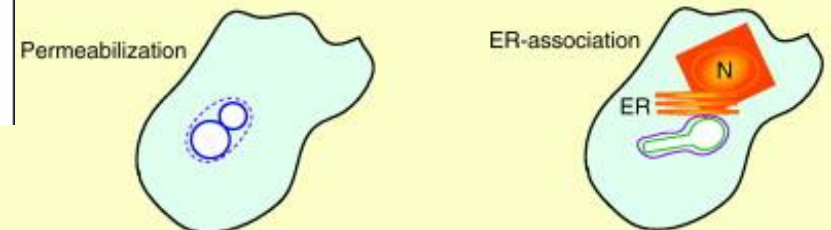
(b) Inactivation of complement factors



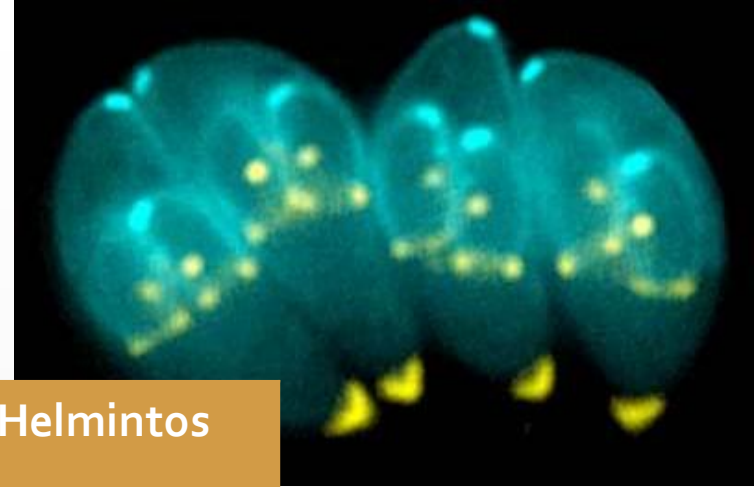
(c) Exit from macrophages



(d) Alteration of the phagolysosome



PARÁSITOS



| Apicomplexa (intracelulares) | Kinetoplastida | Flagelados | Helmintos |
|---------------------------------|---|------------|----------------|
| Plasmodium | -Tripanosomas | Giardia | - Nematodos |
| Toxoplasma | Trypanosoma brucei (extracelular) | Trichomona | Filarias |
| Cryptosporidium | Trypanosoma cruzi (extracelular e intracelular) | | Ancylostoma |
| cyclospora | -Leishmania (intracelular) | | Necator |
| | | | Thrichiuris |
| | | | Strongyloides |
| | | | - Platelmintos |
| | | | Schistosoma |
| | | | Fasciola |
| | | | Echinococcus |
| | | | Tenia |

Patogenicidad

- La mayoría de los parásitos presentan ciclos de vida complicados con diferentes estadios, gran variedad de antígenos
- RI ineficaz
- Autoinmunidad: Chagas

PARÁSITOS



Mecanismos de RI innata

- Protozoarios:

Fagocitosis, pero muchos son resistentes e incluso pueden replicarse dentro de los macrófagos.

- Helmintos

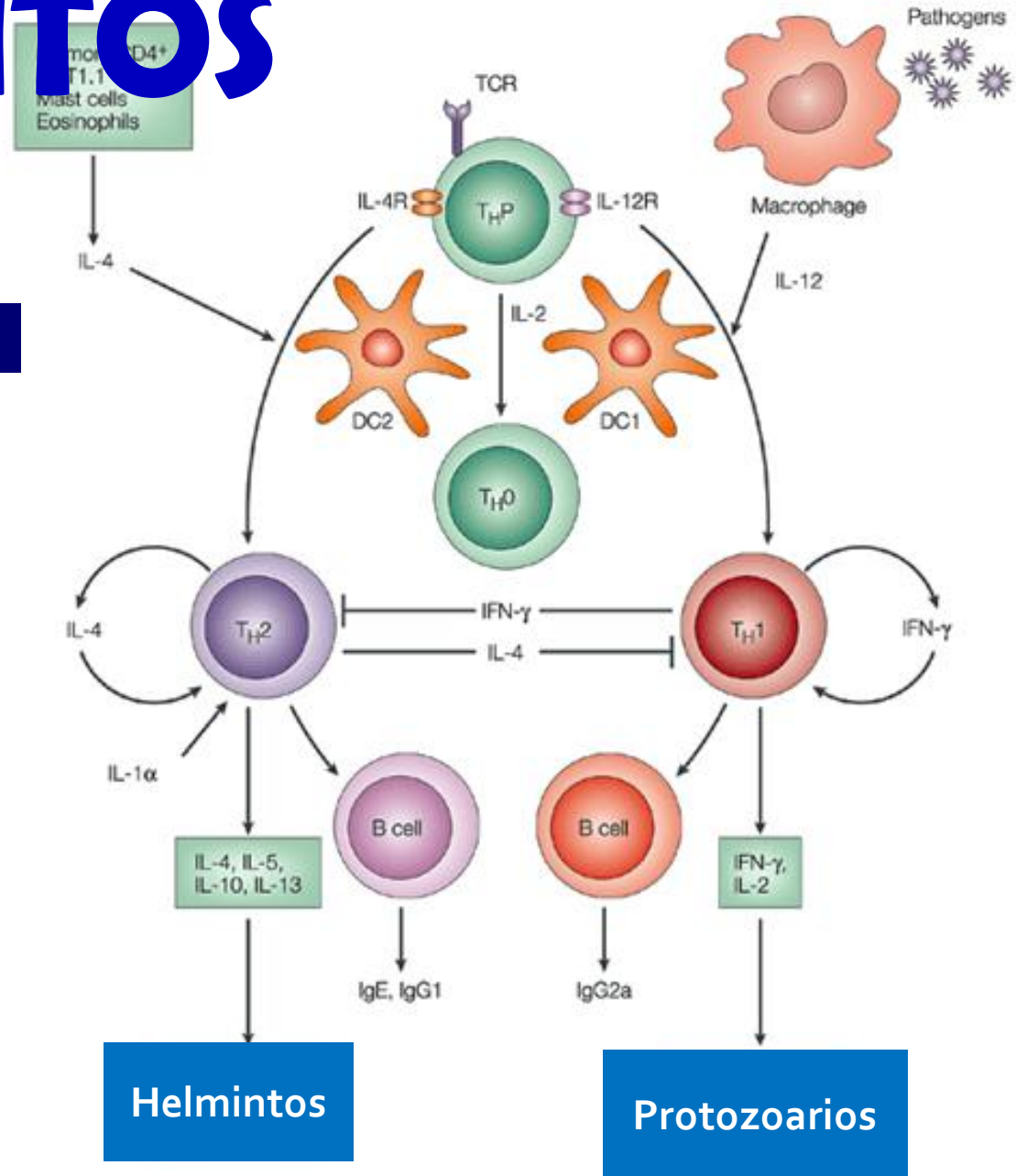
Fagocitos atacan a los helmintos, pero son demasiado grandes para ser fagocitados.

- 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

- Preinmunización o Inmunidad no esterilizante. Reactivación (encefalitis por Toxoplasma)



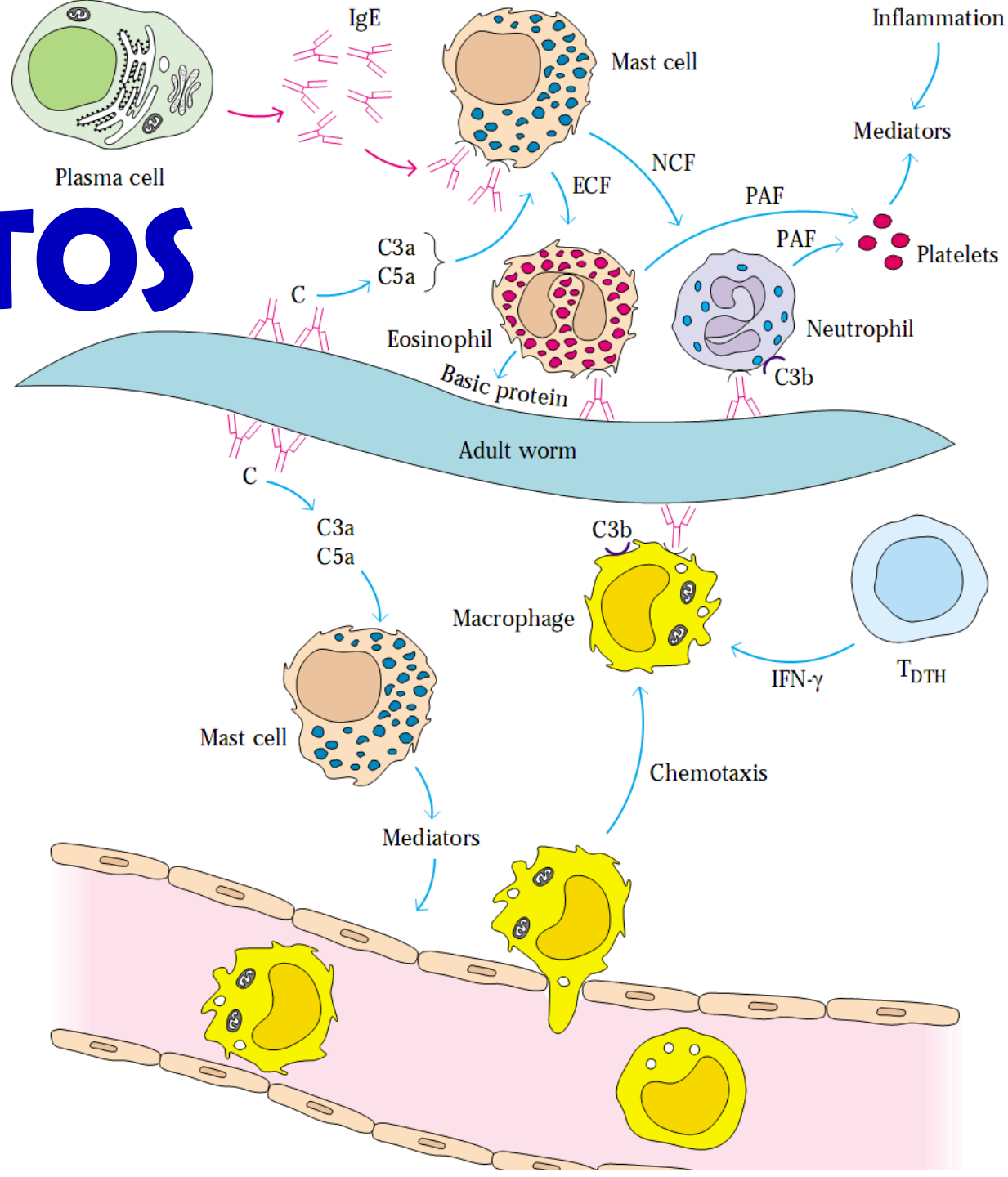
PARÁSITOS

Helmintos

Respuesta

mediada por

IgE



PARÁSITOS

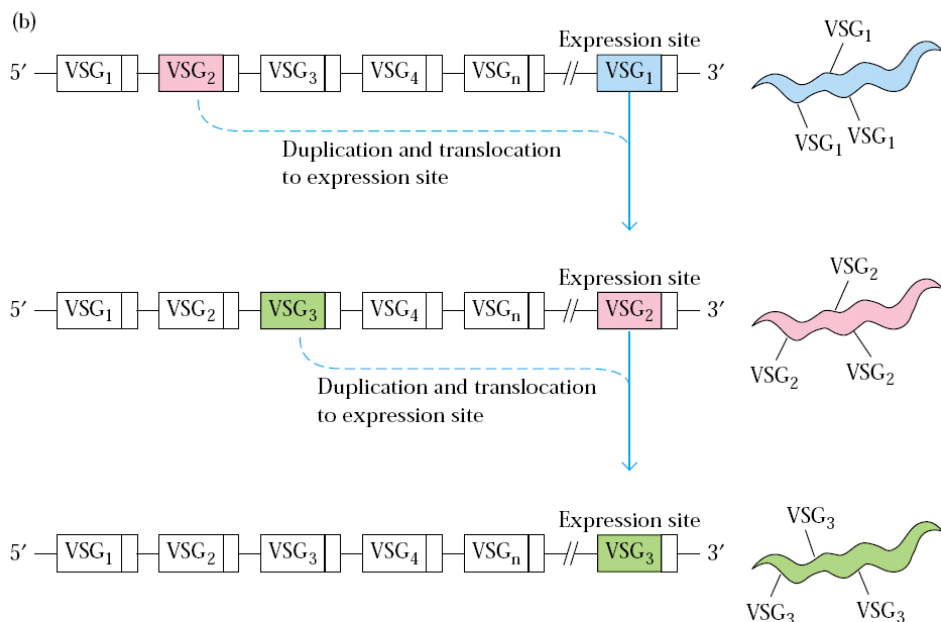
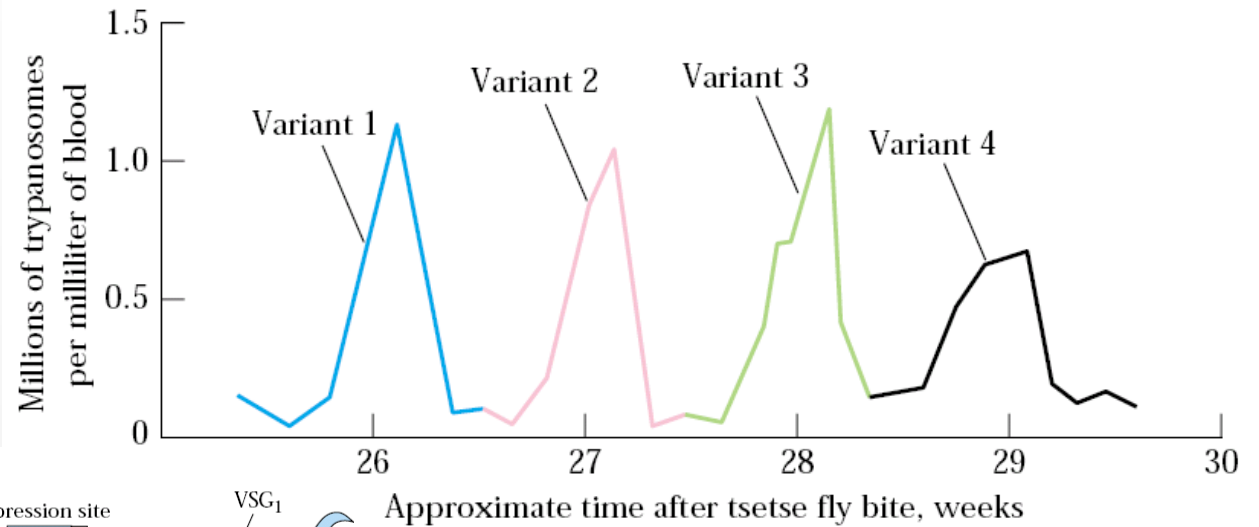


Mecanismos de evasión

- Localización en sitios inmunológicamente privilegiados: Cisticerco
- Variación antigénica: Tripanosoma
- Resistencia adquirida al complemento, CTL
- Inhibición de la respuesta inmunitarias del huésped
- Desprendimiento de Ags
- Mimetismo molecular: Esquistosoma incorpora moléculas HLA y evita ser reconocido

Mecanismos utilizados por algunos parásitos para evadir la respuesta inmune.

| Parásitos | Principales estrategias de evasión | Resultado |
|--------------------------|--|--|
| <i>Toxoplasma gondii</i> | <p>Formación de quistes, localización en sitios anatómicos inmunoprivilegiados</p> <p>Creación de vacuola parasitófora</p> <p>Cambio de antígenos durante diferenciación</p> <p>Regulación negativa de MHC clase II</p> <p>Estimulación de moléculas antiinflamatorias del hospedador</p> <p>Bloqueo de la transcripción de NFκB, fosforilación de MAPK, activación de STAT3</p> | <p>Evitar la RI</p> <p>Permite a taquizoitos residir y multiplicarse</p> <p>Evasión de RI</p> <p>Reduce presentación de Ag a T</p> <p>Control de la infección</p> <p>Mantener una relación H/P estable</p> |



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

Bibliografía Recomendada

- 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.
- John R Collette and Michael C Lorenz. Mechanisms of immune evasion in fungal pathogens. Curr Op Microbiol. 2011, 14:668–675
- Roitt. Inmunología. Fundamentos. Capítulo 12. 11ª Edición. Editorial Medica Panamericana, S. A. – 2008
- Rojas W, Anaya JM, Aristizabal B, Cano LE, Gómez LM, Lopera D. Inmunología de Rojas. 16ª Edición. Editorial CIB. 2012. Capítulos 19 al 25
- Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. Nat Rev Microbiol. 2011 Apr;9(4):233-43.