



INMUNOPATOLOGIA

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

Dra. Haydeé Urdaneta Romero

2009



Objetivos propuestos en el tema

■ GENERAL

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



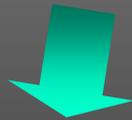
Objetivos *Específicos*

- ✓ Efectuar una revisión de los tipos de respuesta inmunológica del hospedador contra microorganismos
- ✓ Precisar cuáles son los mecanismos inmunológicos
- ✓ 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.
- ✓ Evaluar los mecanismos de evasión inmunológica realizados por microorganismos



Infecciones

Prevalencia



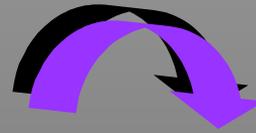
Cronicidad

Gravedad



HOSPEDADORES INTERMEDIARIOS

HOSPEDADORES DEFINITIVOS



Ciclos de vida



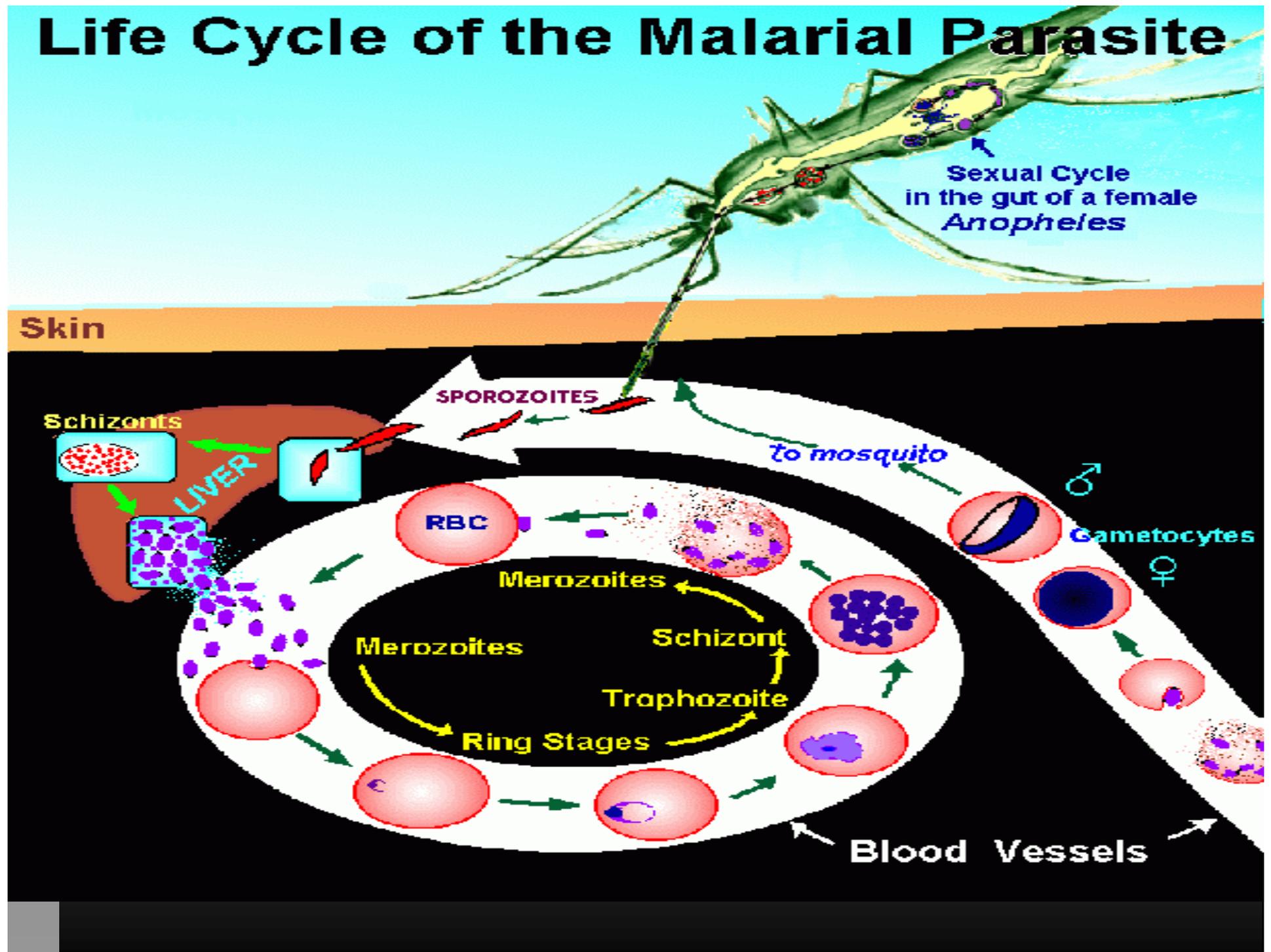
VIDA LIBRE



VECTORES



Life Cycle of the Malarial Parasite



Hospedador ↔ Agente Inf.

INGRESO



Superficies Epiteliales
del Hospedador
Métodos de Entradas

Multiplicación
y diseminación



sanguinea,
linfática,
otras rutas



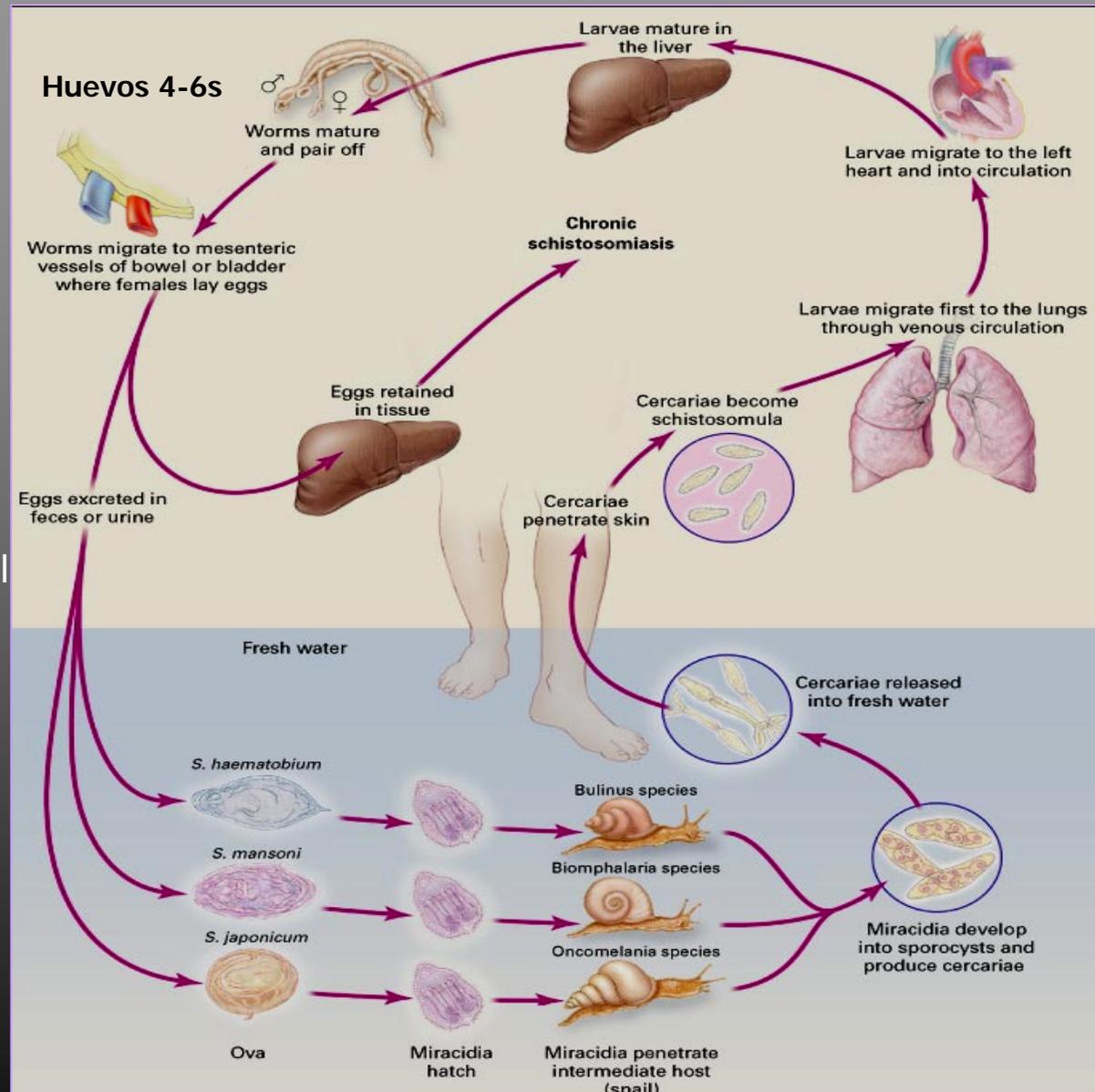
SCHISTOSOMIASIS

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



MECANISMOS DE DEFENSA

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

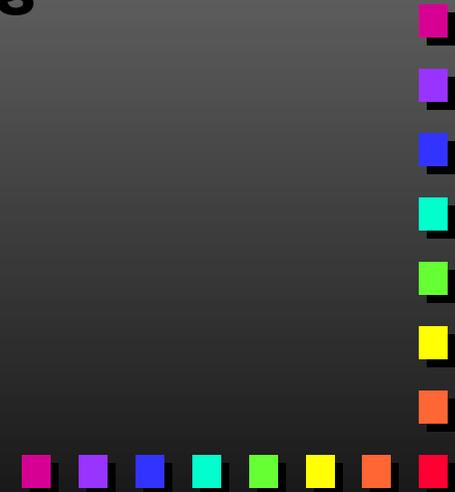
- ✓ Barreras naturales (piel, mucosas, mucus, ácidos gástricos, etc), recamb. epitelial, etc.
- ✓ Céls. Fagocíticas: PMN, leucocitos y macróf.
- ✓ Resp. Inm. Humoral: anticuerpos y complemen.
- ✓ Resp. Inm. Celular: NK, Cels.citotoxicas Th



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...

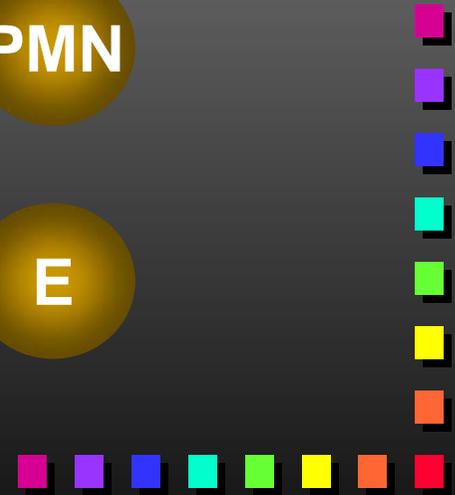
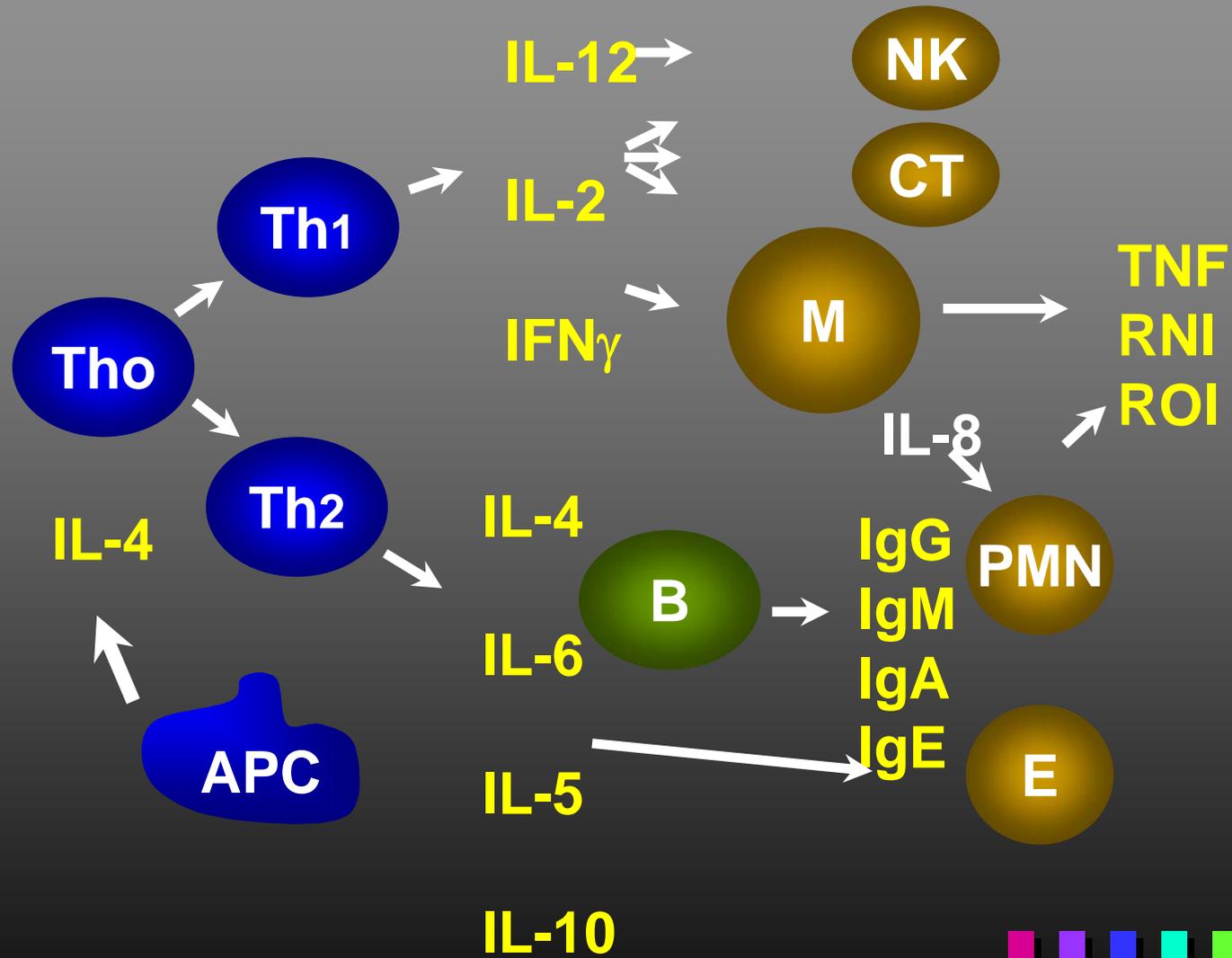
3.- Proteínas antimicrobiales

- Complemento: mas de 30 proteínas
(neutralizan, opsonizan y lisan amplificando la RI)
- Interferones: inhiben la replicación viral

4.- Respuesta Inflamatoria:

- Vasodilatación (Histaminas y Prostaglandinas)
- Enrojecimiento
- Edema





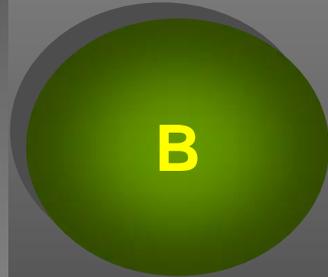
MECANISMOS DE DEFENSA ESPECÍFICOS

1. Defensas químicas: Ej: Interferones, Lisozima, Lactoferrina, metabolitos del oxígeno y el nitrógeno, el Complemento, citokinas inflamatorias, etc.

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

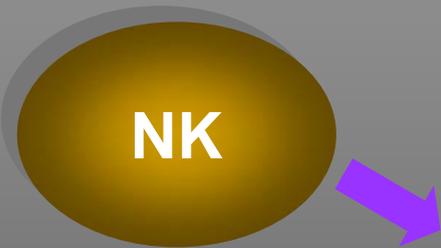
HIPERSENSIBILIDAD
INMEDIATA POR IgE

Filarias
S. mansoni
Helmintos

IgE



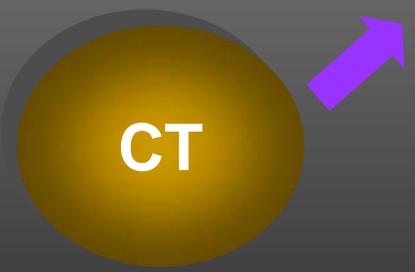
CITOTOXICIDAD



NO-MHC

Plasmodium spp

BACTERIAS y PARÁSITOS
INTRACELULARES



MHC

Leishmania
Trypanosoma
T. gondii
Plasmodium

Sistema inmune puede abortar
infección antes de que produzca
enfermedad o eliminarla completamente



EOSINOFILIA



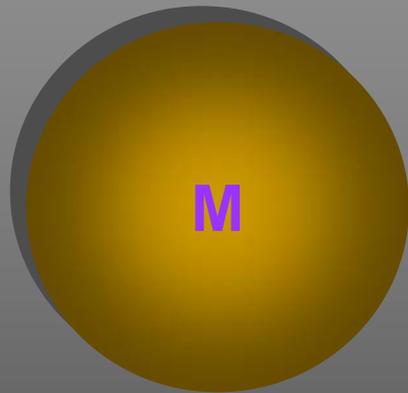
HELMINTOS

T. cruzi

S. mansoni



HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA



TNF



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



RNI



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

ROI



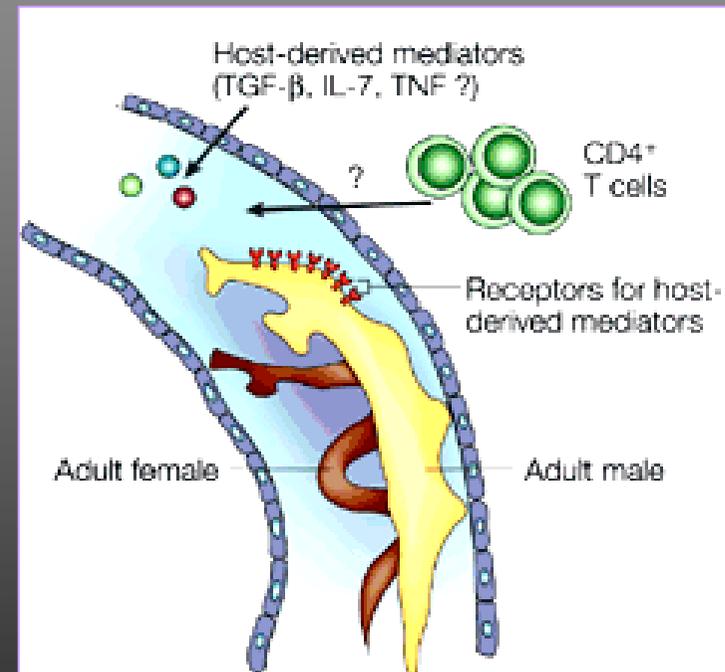
E. histolytica
T. cruzi
T. gondii
Helmintos



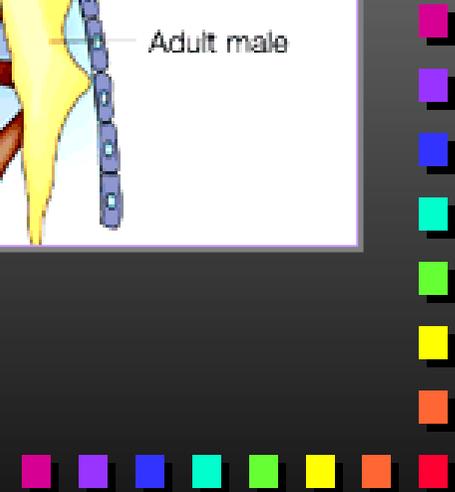
S. mansoni ...

Respuesta Inmunológica innata

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

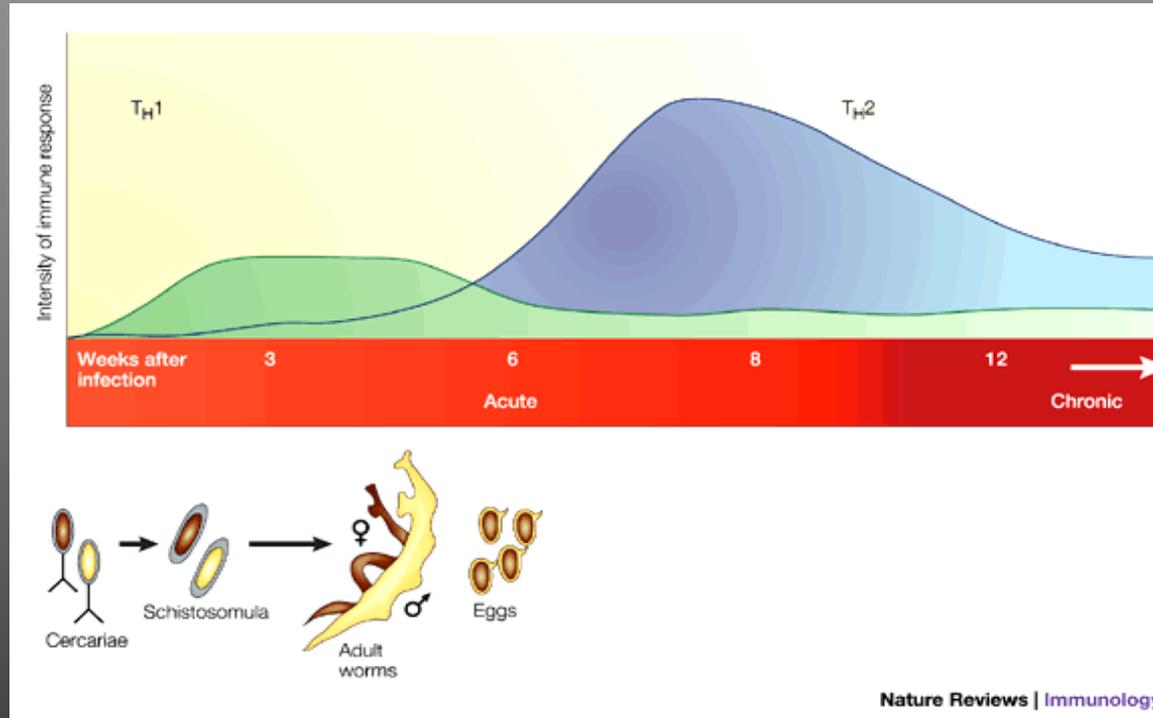


J Infect Dis, 179. (1999)



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)



INMUNOPATOLOGIA

✓ Autoalergia

✓ Reacciones de hipersensibilidad

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



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.

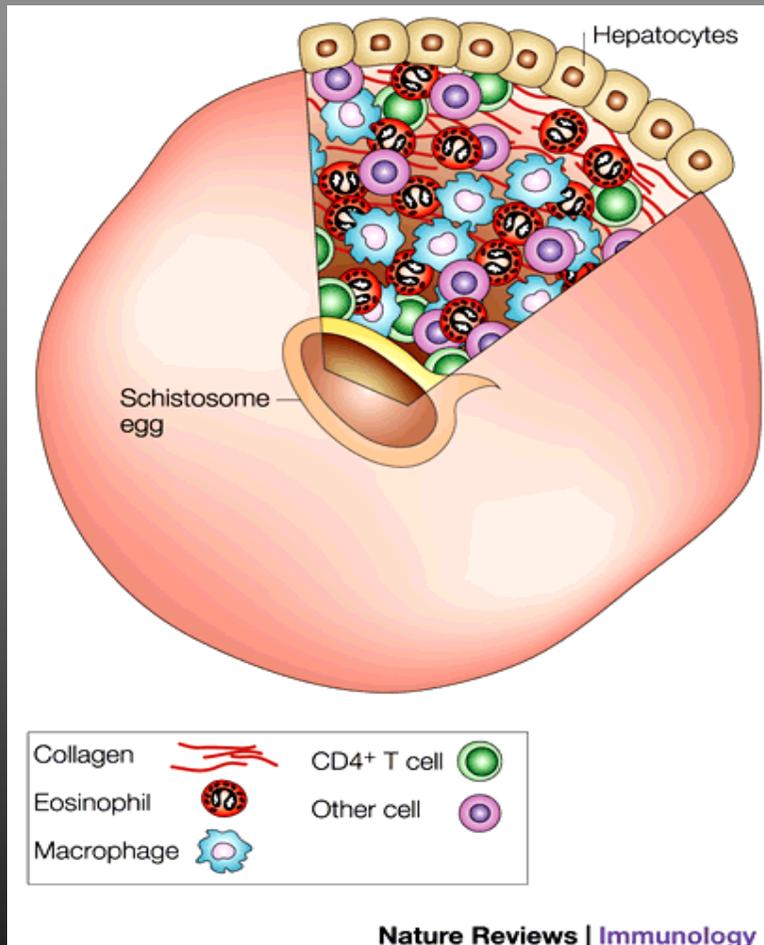
La respuesta del sistema inmunológico está asociada a la formación del granuloma, compuesto por eosinófilos, células plasmáticas, neutrófilos y linfocitos.

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

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)



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

camuflage
mimetismo
distracción



Evasión 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 inmunocomplejos
- Localización intracelular.
- Enmascaramiento antigénico.

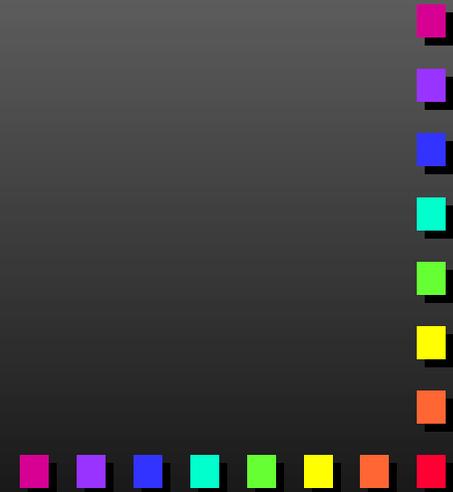


Evasión de la Respuesta Inmunológica

Mecanismos...

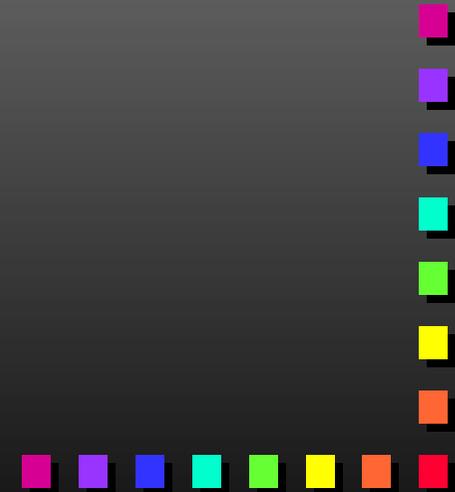
■ MODIFIC. DE LA RESPUESTA INMUNE

- ❖ 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 productos 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 listeriolisina 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 por supresión de citoquinas antivirales y mutaciones que anulan o antagonizan el reconocimiento antigénico por los linfocitos.



Mecanismo de evasión inmunológica por Virus...

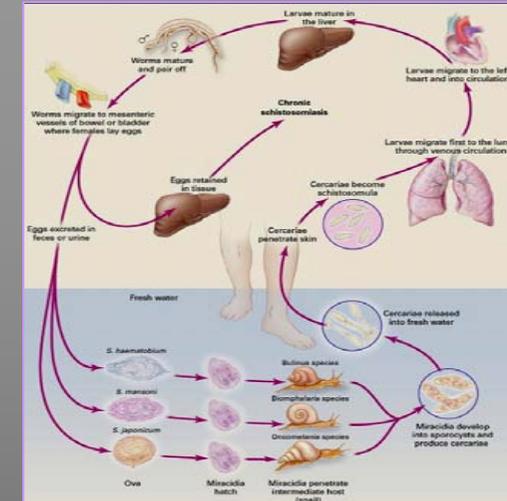
HIV

- Infeccionan las células T
- Latencia en células infectadas
- Variabilidad
- Inhibe la expresión de Ags. asociados a MHC a través de las proteínas 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



Esquistosomiasis ...

Mecanismos de Evasión.



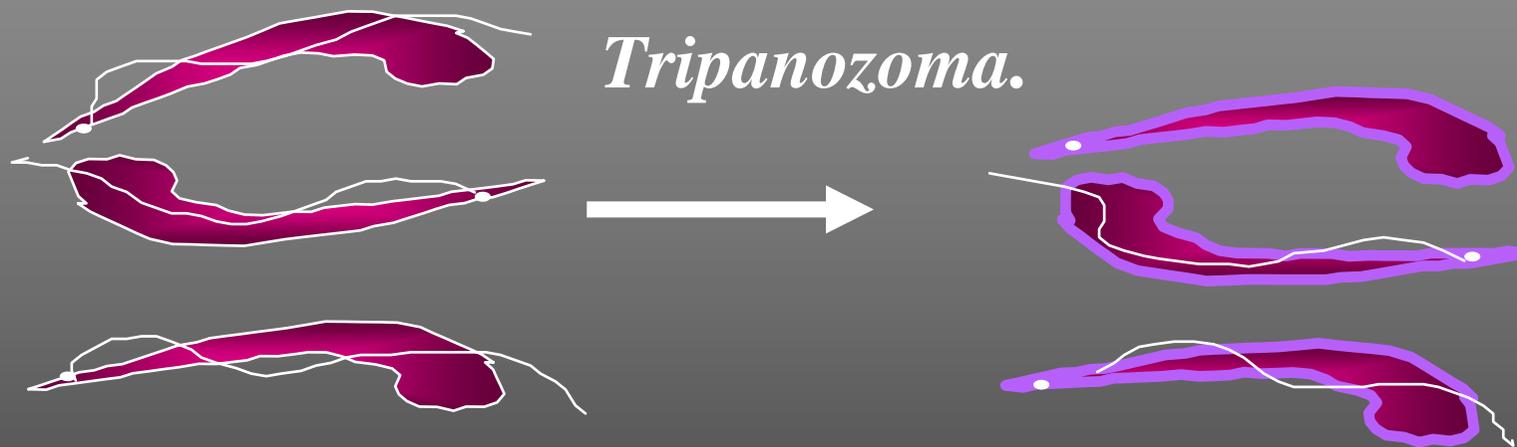
🍷 El schistosomulo evita ser reconocido a través del mimetismo molecular (recubre su superficie con Ag propios del hospedador que impide su reconocimiento).

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

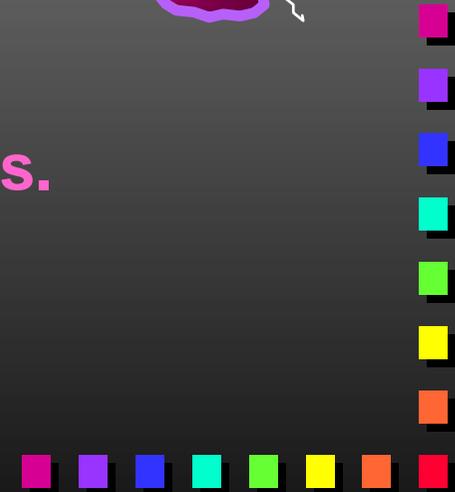
🍷 *S. mansoni* también puede desviar la respuesta del hospedador ya que posee un gen con homología para la pro-opiomelanocortina (prohormona que se escinde para generar adenocorticotropina ACTH). Esta hormona estimulante junto con el opioide β -endorfina poseen propiedades inmunomodulatorias.

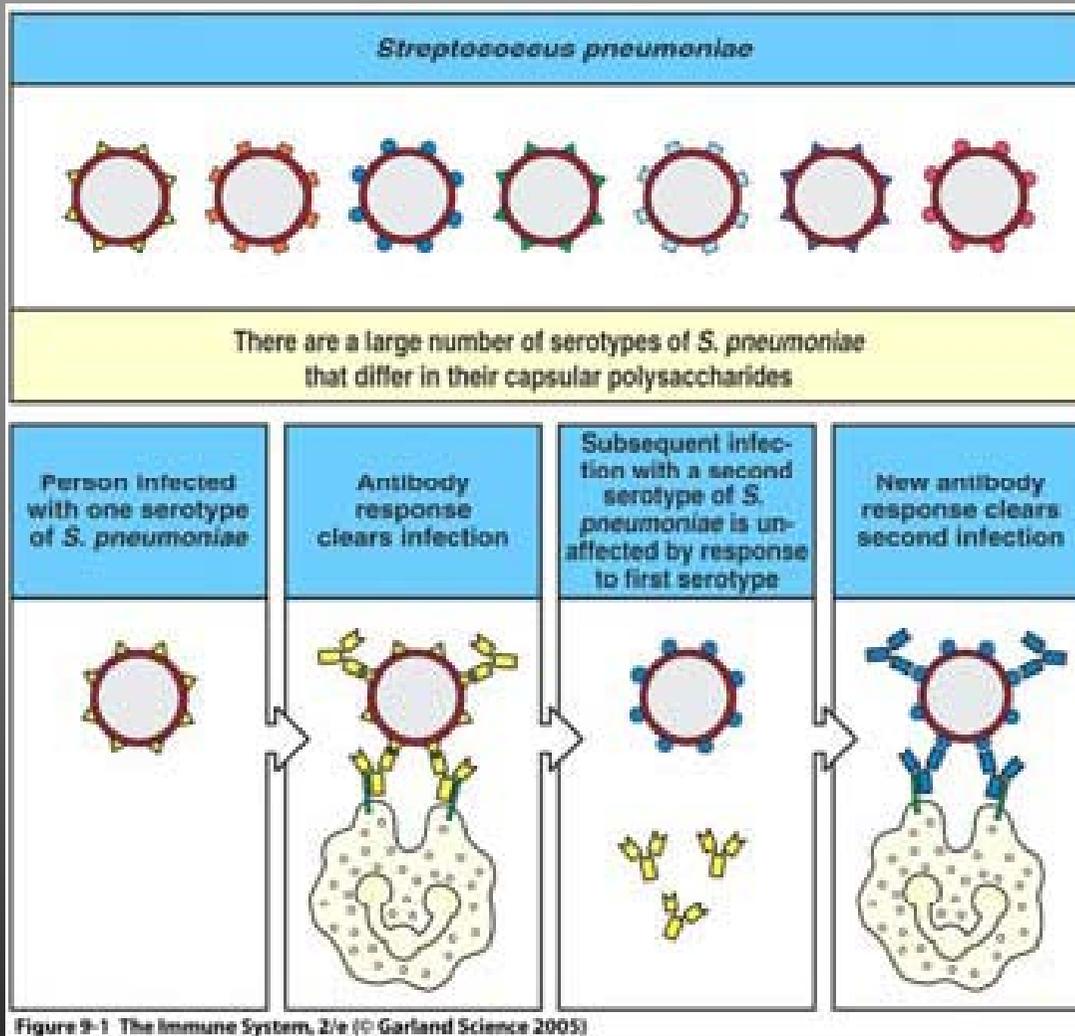


VARIACION ANTIGENICA



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

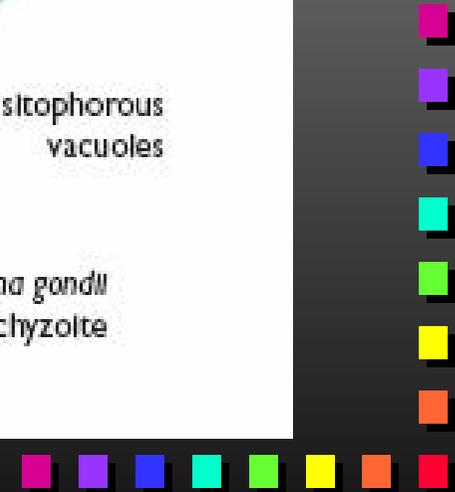
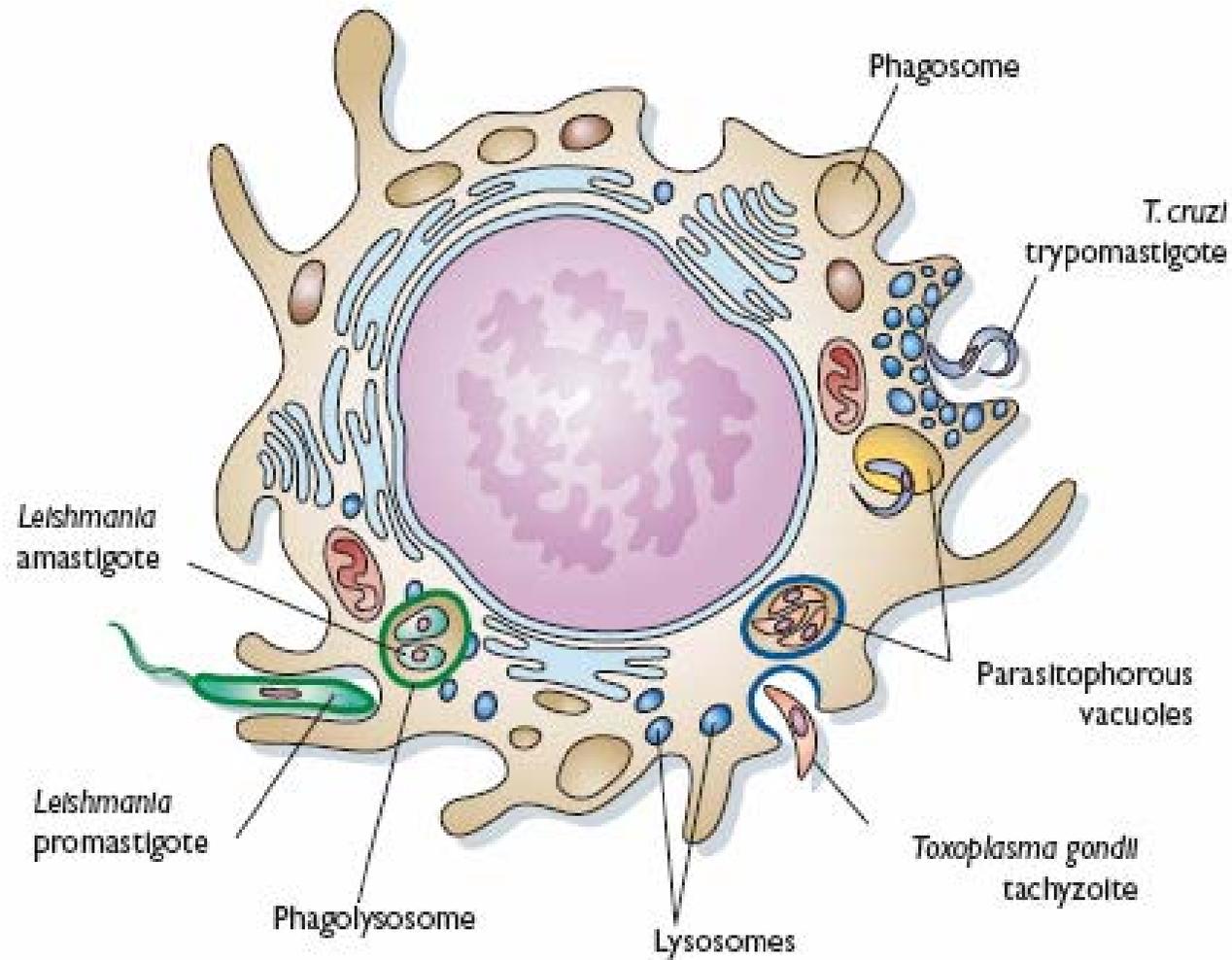


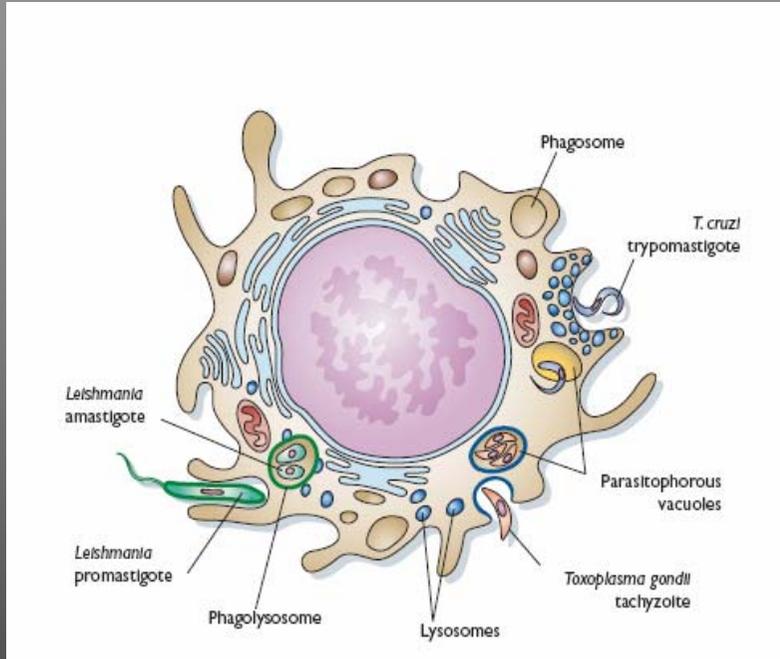


- Diferencias en serotipos
- evaden la respuesta inmune.
- Se producen Igs en contra de algunas cepas y otras no



Remodelamiento del M por protozoarios parásitos

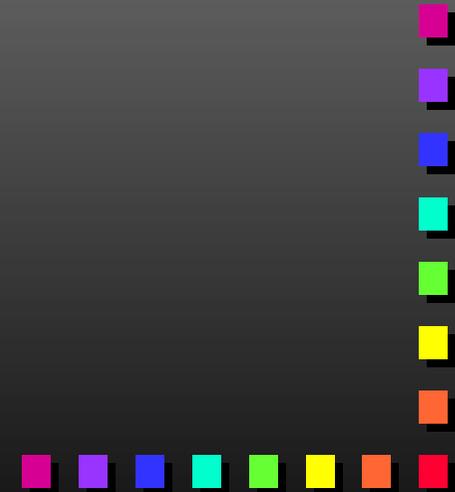




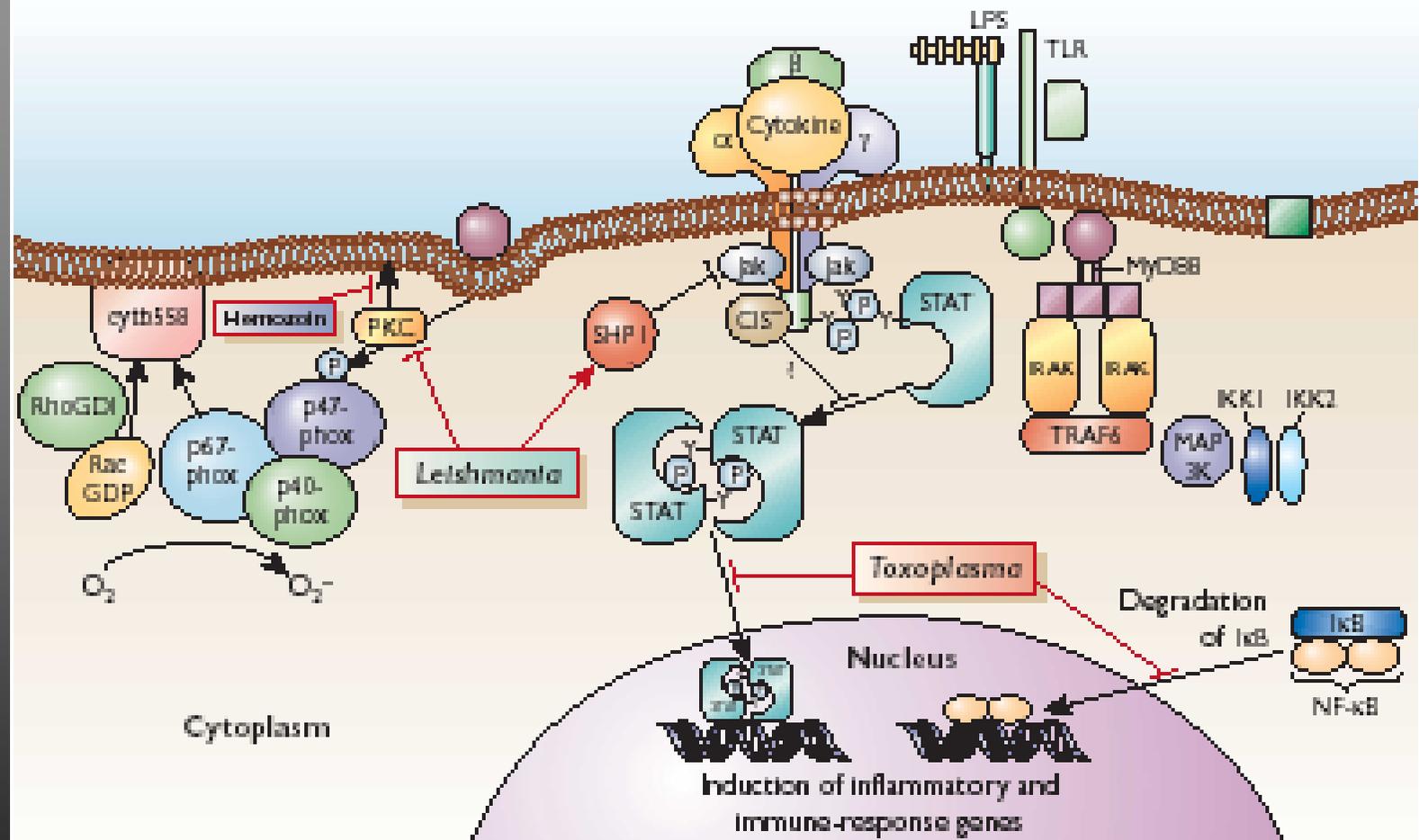
Mycobacterium tuberculosis: Evasión su degradación

Listeria monocytogenes: Previene formación de fagolisosoma y escapa del fagosoma al citosol

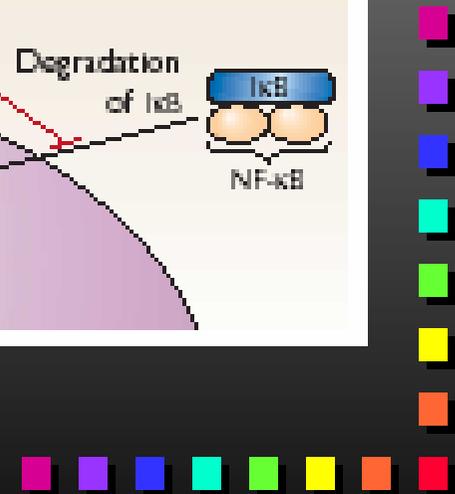
Treponema pallidum: Se cubre de Ags humanos



Vía de señalización para inhibición del Macrófago



Sacks & Sher Nature 2002



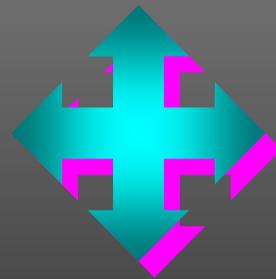
Virus en protozoarios

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.

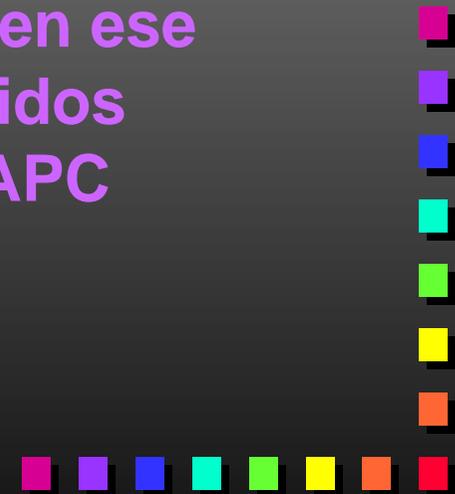
**El parásito pudiera servir como vehículo
o como reservorio del VIH**

Amplificación y transmisión del VIH



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**

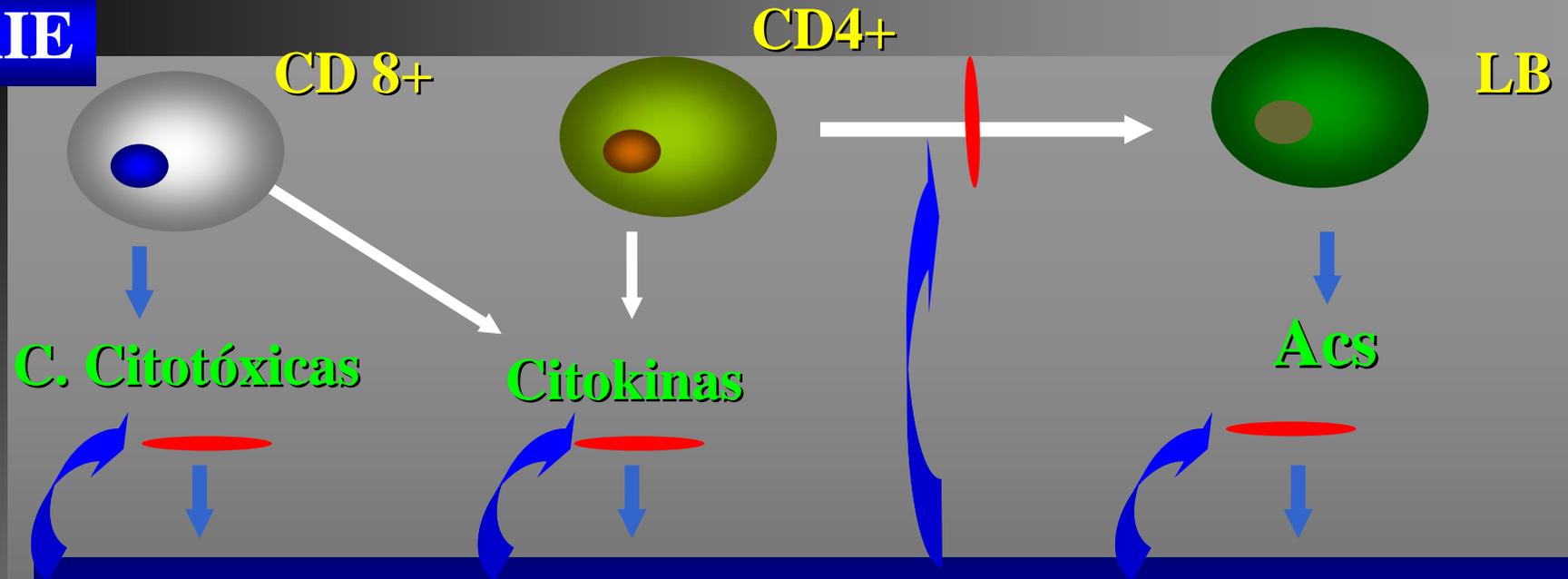


Evación de la respuesta inmunológica por Taenias.

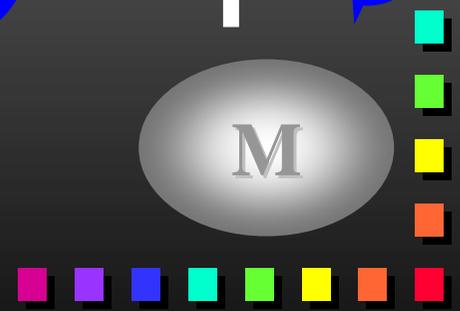
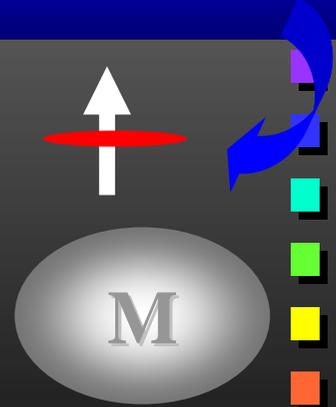
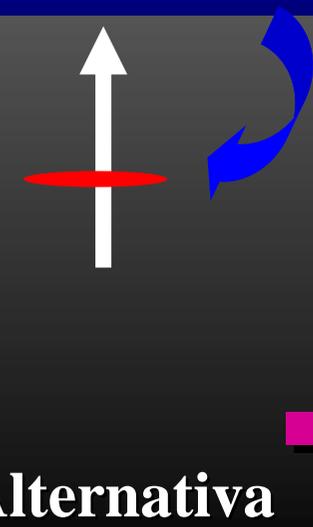
Moléculas del parásito	Efecto en el hospedador
Teniastatina	Inhíbe proteínas del complemento Disminuye la producción de IL-1 y IL-2 y la proliferación de leucocitos Inhíbe la quimiotaxis y agregación de granulocitos
Paramiosina	Activa y consume el complemento
Polisacaridos sulfatados	Detoxifica intermediarios 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



Microorganismos
HIV *Streptococcus* *Staphylococcus* *Poxvirus*



RINE

Vía Alternativa