

**UNIVERSIDAD de BUENOS AIRES
FACULTAD de MEDICINA**



**Departamento de Microbiología, Parasitología e
Inmunología**

Microbiología I - General

**Seminario 4
Patogenicidad bacteriana III**

OBJETIVO

Reconocer los principales **mecanismos de evasión al sistema inmune**, en patógenos extracelulares e intracelulares.

Importante

- Las clasificaciones de los mecanismos de evasión se utilizan en este seminario sólo con fines didácticos.
- El alumno podrá encontrar diferentes clasificaciones en diferentes fuentes bibliográficas.

La evasión a la respuesta inmune puede ocurrir...

Por Inhibición o Bloqueo



Se impide la generación de la respuesta inmune.

Por Neutralización



Se neutralizan los efectores de la respuesta inmune.

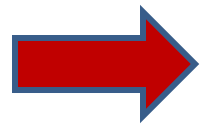
El bloqueo de la respuesta inmune innata lleva a la inhibición de la respuesta adaptativa.

BACTERIAS EXTRACELULARES

Son las que pueden replicarse fuera de las células eucariotas

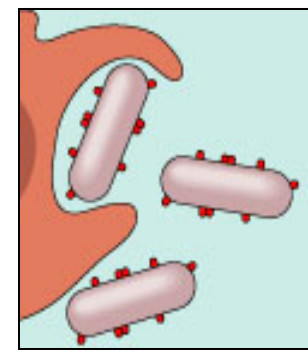
Principales
mecanismos de
erradicación:

INFLAMACIÓN

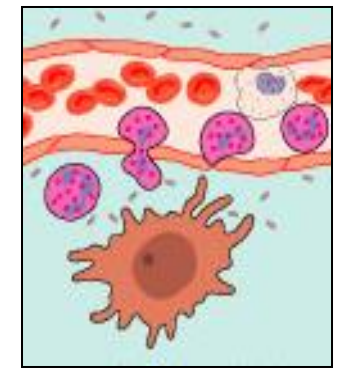
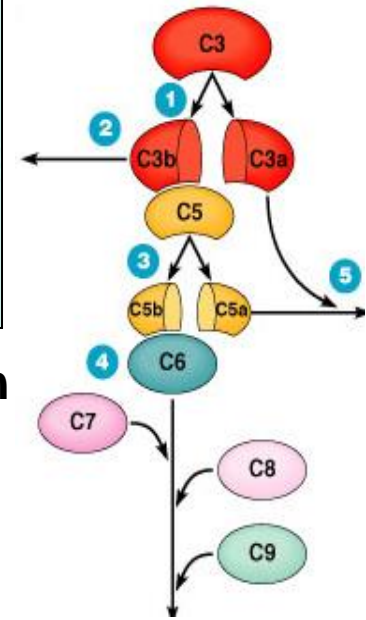


FAGOCITOSIS

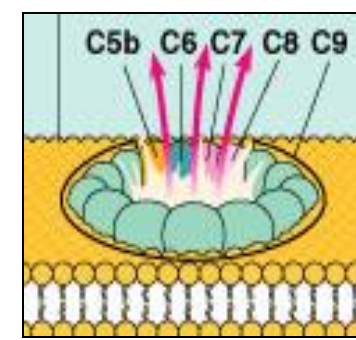
sistema
complemento



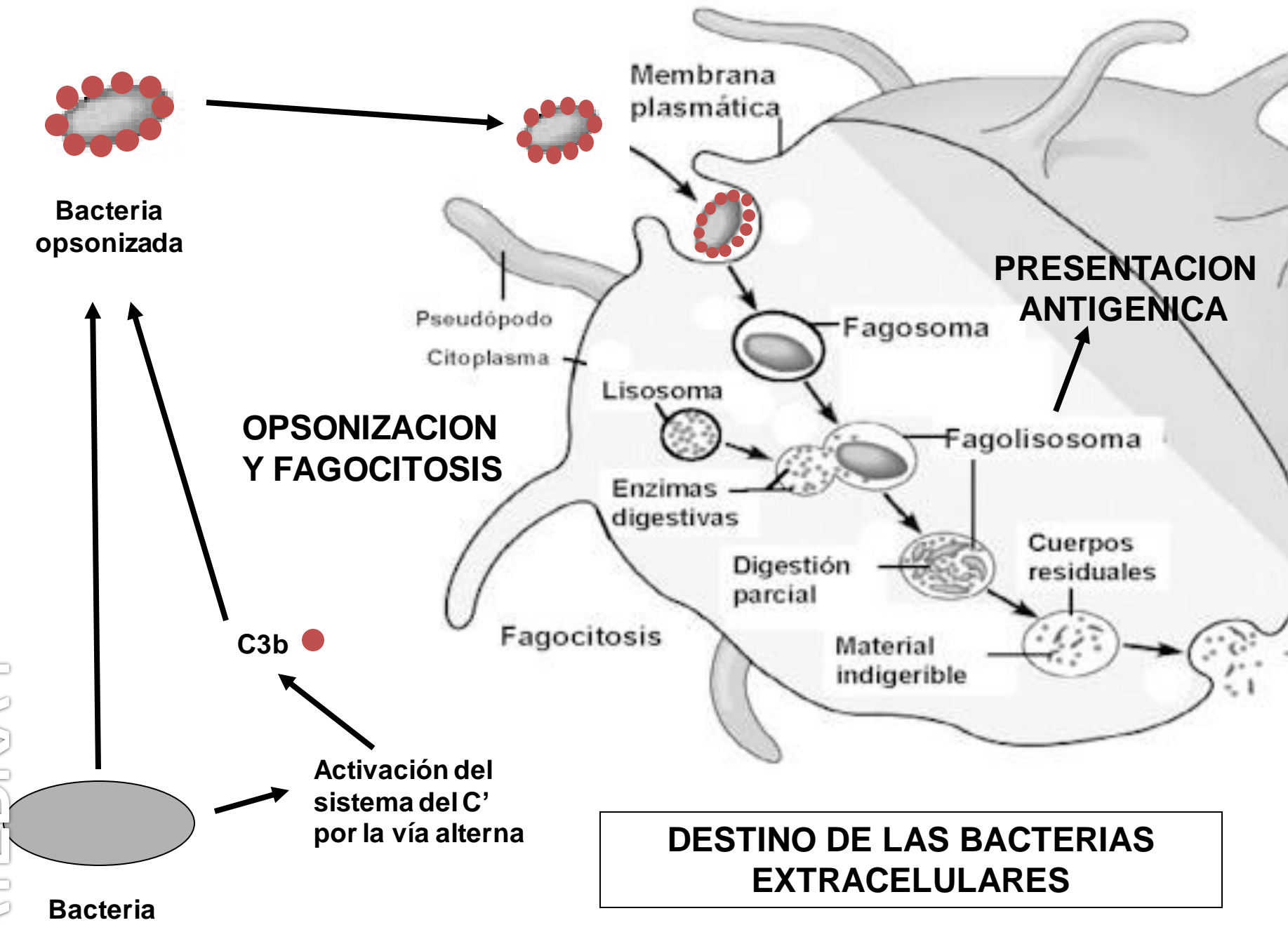
opsonización



inflamación



lisis bacteriana



DESTINO DE LAS BACTERIAS EXTRACELULARES

Esto es lo que ocurre con las bacterias no patógenas

PATÓGENOS EXTRACELULARES

Han desarrollado mecanismos de evasión, ya sea de bloqueo, de neutralización, o ambos.

Pueden replicarse fuera de las células



Algunos ejemplos de importancia médica

Cocos gram positivos piogénicos o productores de pus (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*)

Cocos gram negativos (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*)

Bacilos gram negativos (enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus* spp.)

Bacilos gram positivos (*Bacillus anthracis*, *Clostridium* spp.)

PATÓGENOS EXTRACELULARES

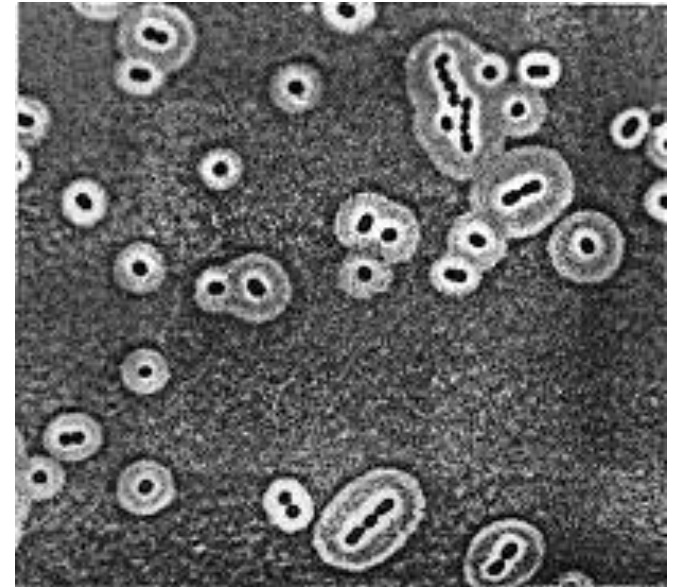
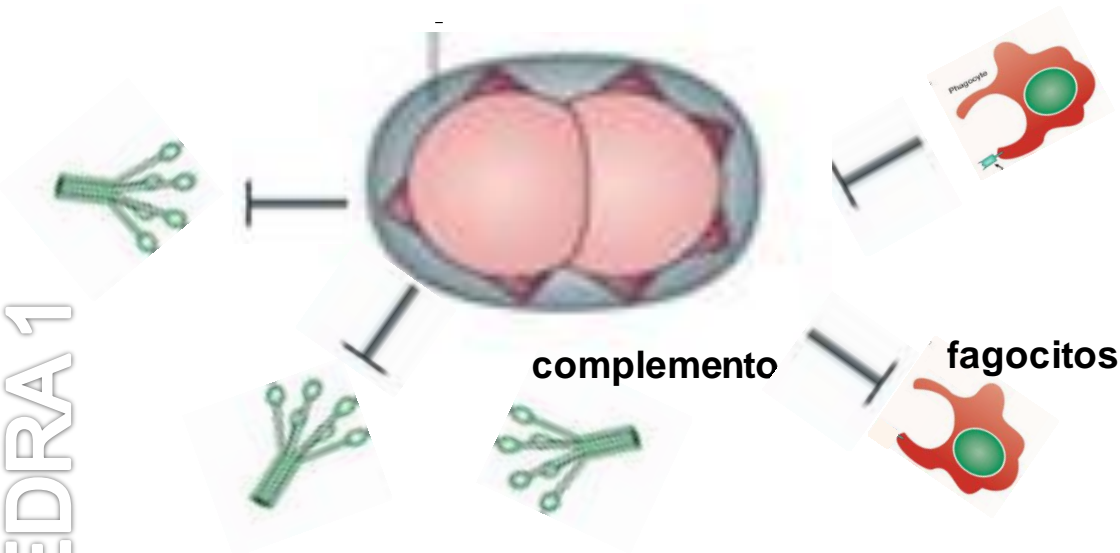
Inhibición de la fagocitosis

Distintas estrategias de las bacterias para prevenir la acción del sistema del complemento (especialmente la opsonización)



PATÓGENOS EXTRACELULARES

Uno de los factores principales es la cápsula



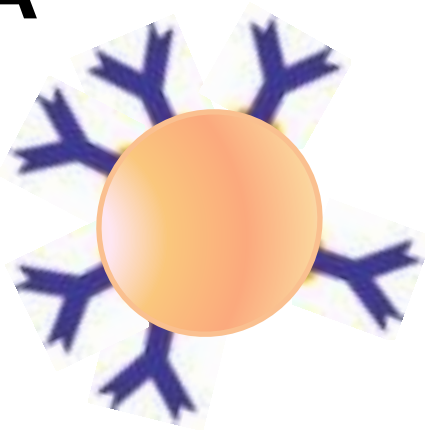
CÁPSULAS: distintas acciones para evitar la opsonización por C3b

- Previene la activación del complemento
 - Evitan el contacto de C3b fijado a la bacteria con receptores celulares.
 - Promueven la degradación de C3b
- Ej.: cápsulas ricas en ácido siálico, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*.

PATÓGENOS EXTRACELULARES

Evación a la activación del complemento

IgA



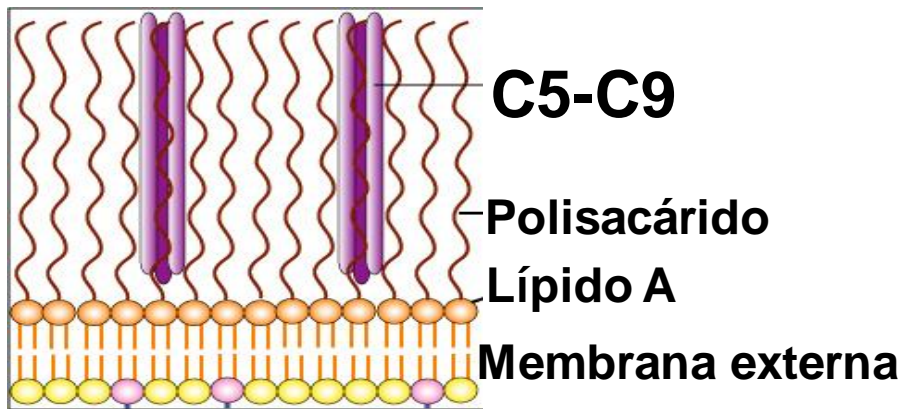
Enmascaramiento con
IgA ; ej.: *Neisseria meningitidis*



PATÓGENOS EXTRACELULARES

Evasión a la lisis celular

LPS



Resistencia al suero de las bacterias gramnegativas



Actúa luego de la activación del complemento

Algunas proteínas de membrana externa tienen la misma función, Ej.: Omps de *Neisseria* spp.

Estrategias de las bacterias contra el complemento

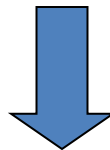
Efecto final

- Impide la lisis bacteriana por el sistema del complemento

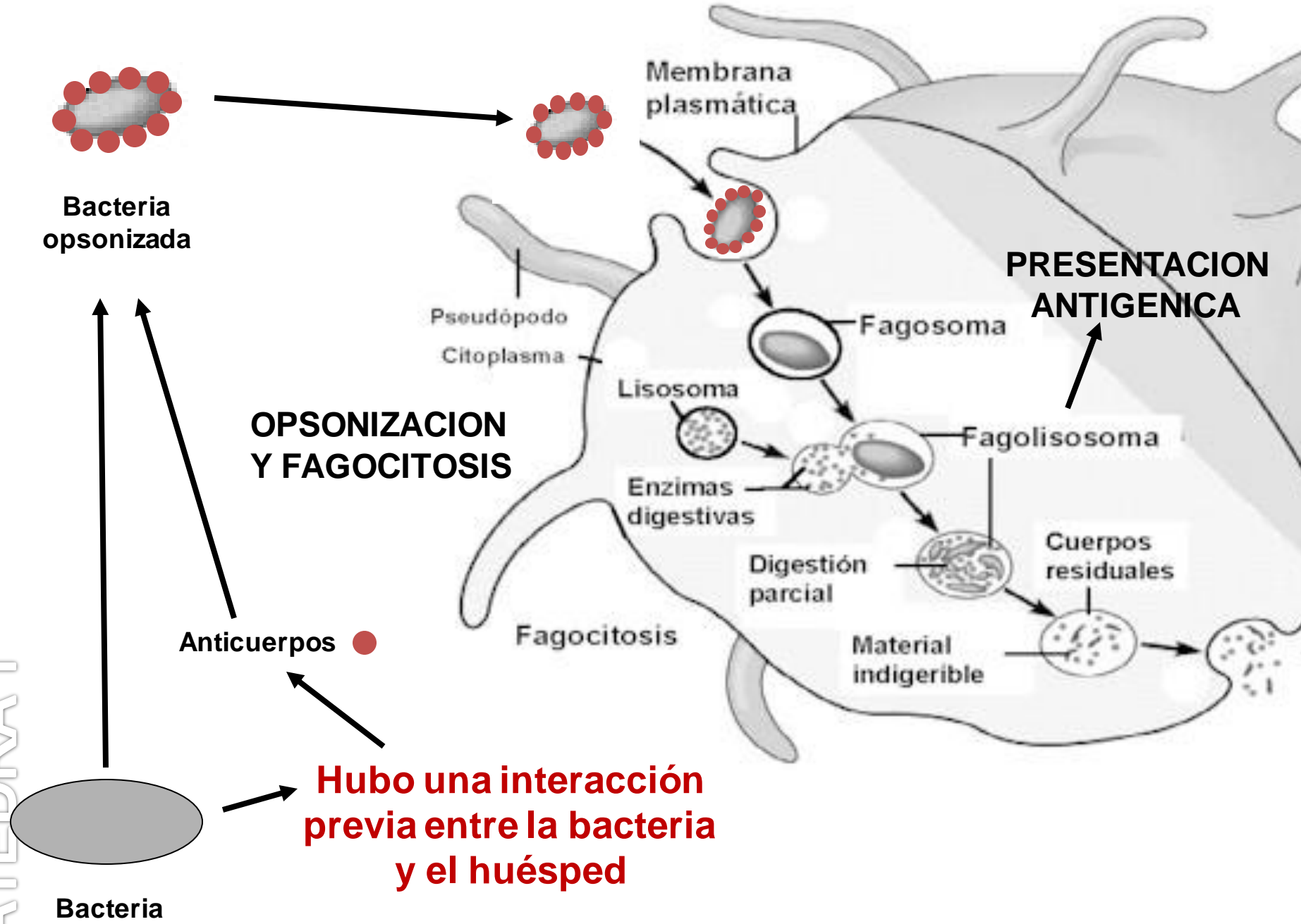


Promueve la supervivencia de la bacteria

- Impide la opsonización y por ende la fagocitosis y ulterior procesamiento y presentación de antígenos



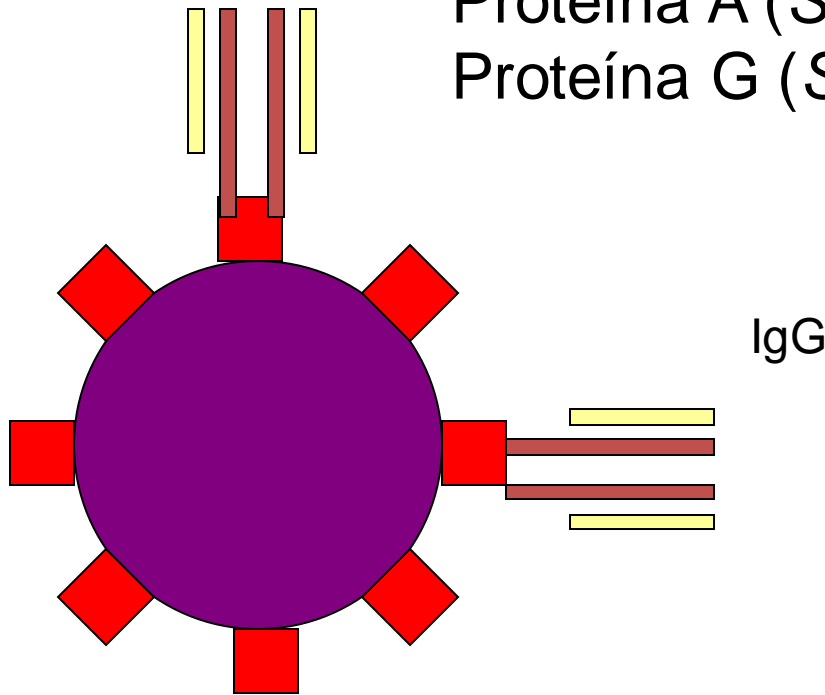
Impide la respuesta inmune adaptativa



Estrategias de las bacterias para evadir la acción de los anticuerpos e impedir la opsonización

Ejemplos:

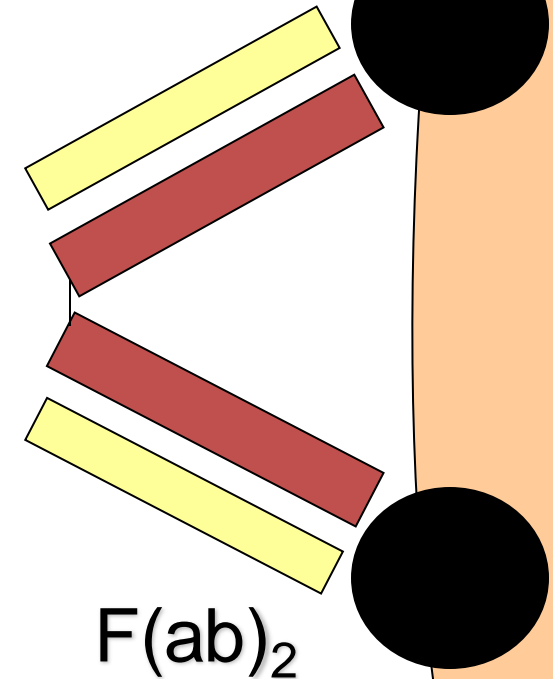
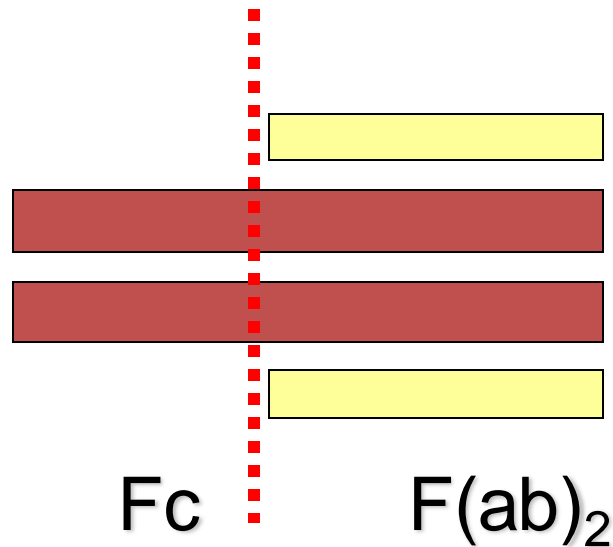
Proteína A (*Staphylococcus aureus*) y
Proteína G (*Streptococcus pyogenes*)



Ambas proteínas se unen a las inmunoglobulinas por la fracción Fc impidiendo que los anticuerpos reconozcan a la bacteria y la opsonicen

Estrategias de las bacterias para prevenir la acción de anticuerpos opsonizantes

- Degradación enzimática del Fc sin degradación del F(ab)₂.
Ejemplo: proteasa alcalina de *Pseudomonas aeruginosa*.



Otras estrategias de las bacterias para prevenir la acción de anticuerpos

Degradación de moléculas efectoras inmunes

Ej.: **Elastasa** de *Pseudomonas aeruginosa*.

Ej.: **IgA proteasa** de *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*.



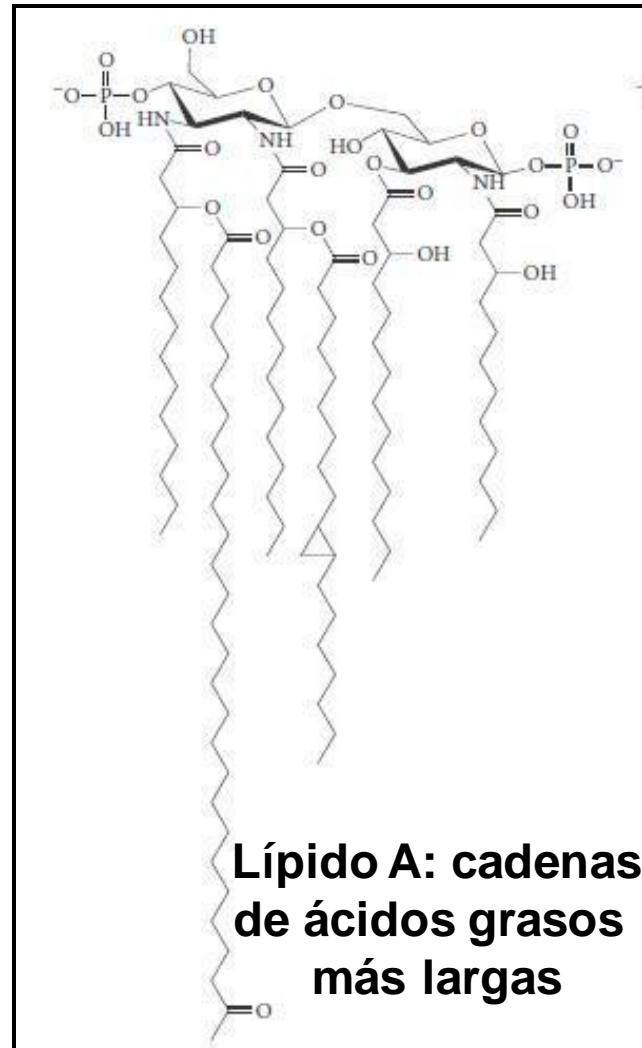
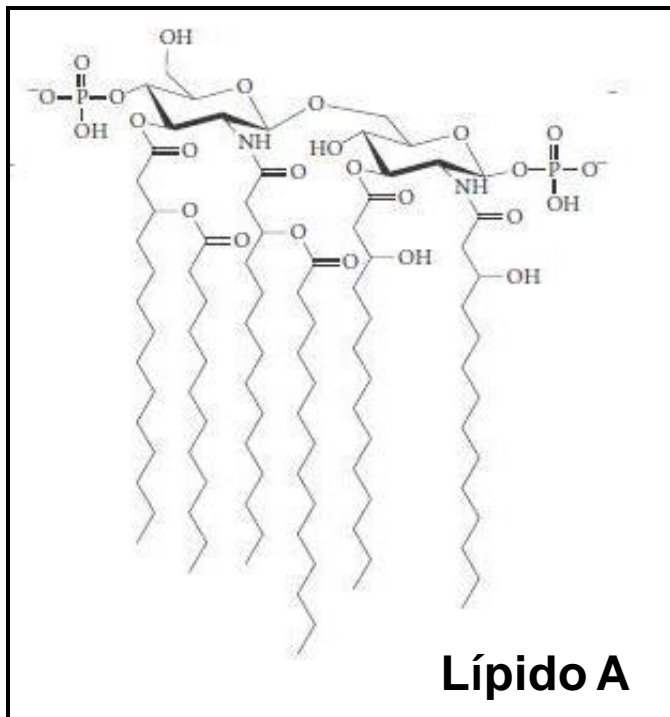
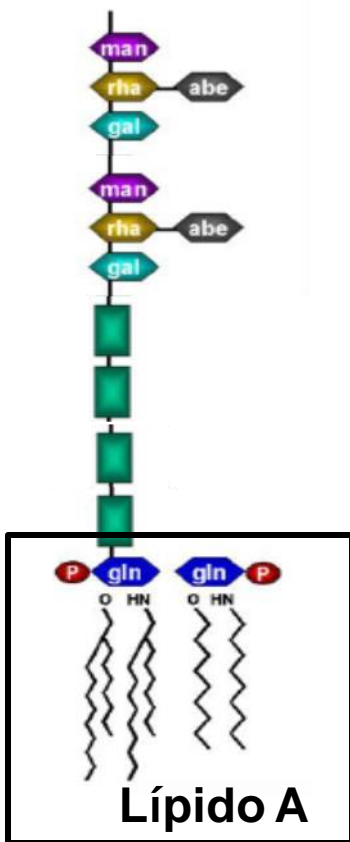
Interferencia con la respuesta mediada por TLRs

(a) Modificación del agonista

Enterobacterias

Brucella spp.

LPS

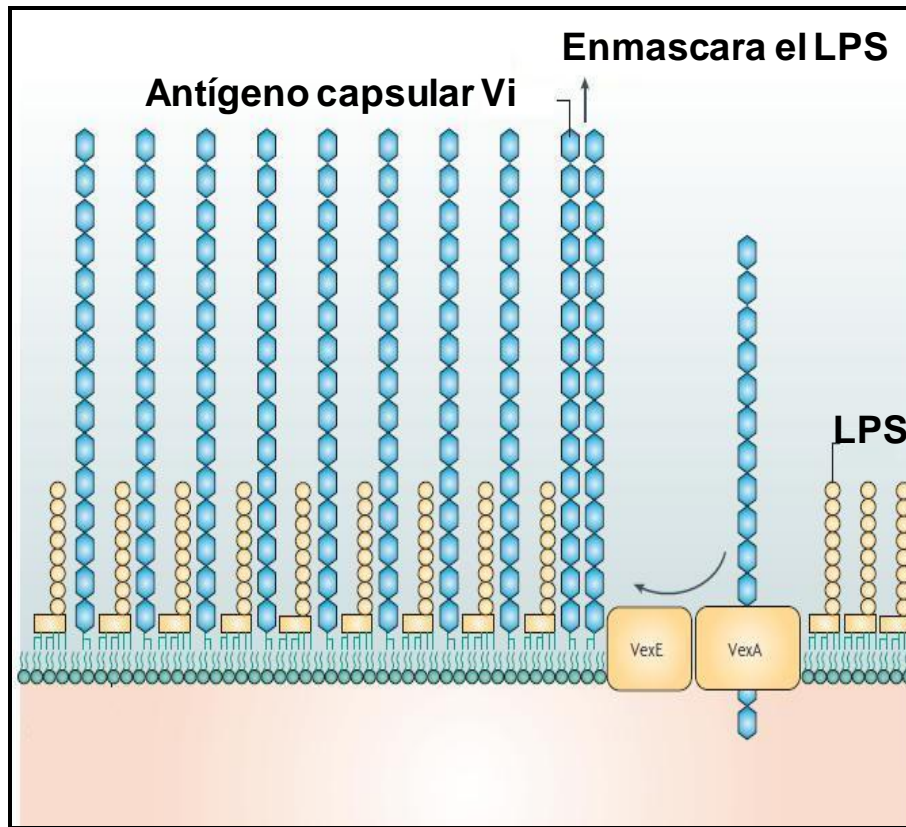


No son reconocidos por el TLR4

Interferencia con la respuesta mediada por TLRs

(a) Modificación del agonista

Salmonella Typhi

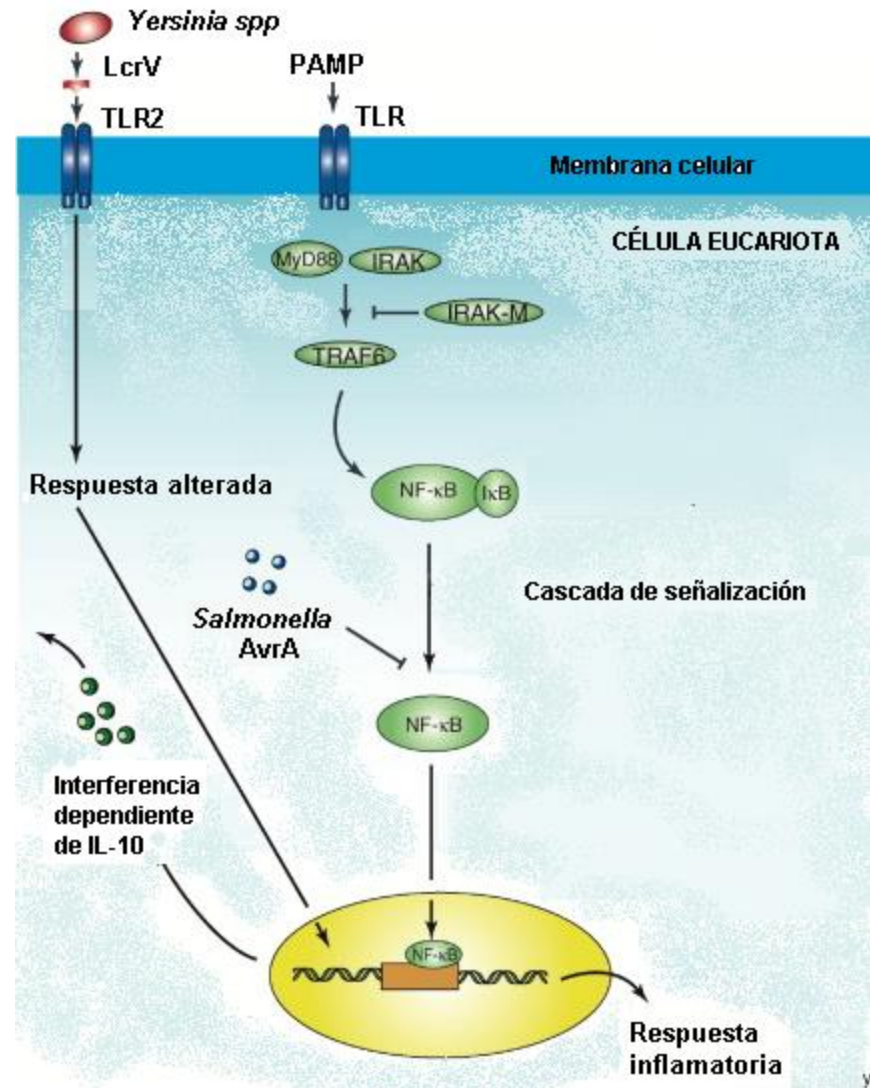


Interferencia con la respuesta mediada por TLRs

(b) Interferencia con la señalización

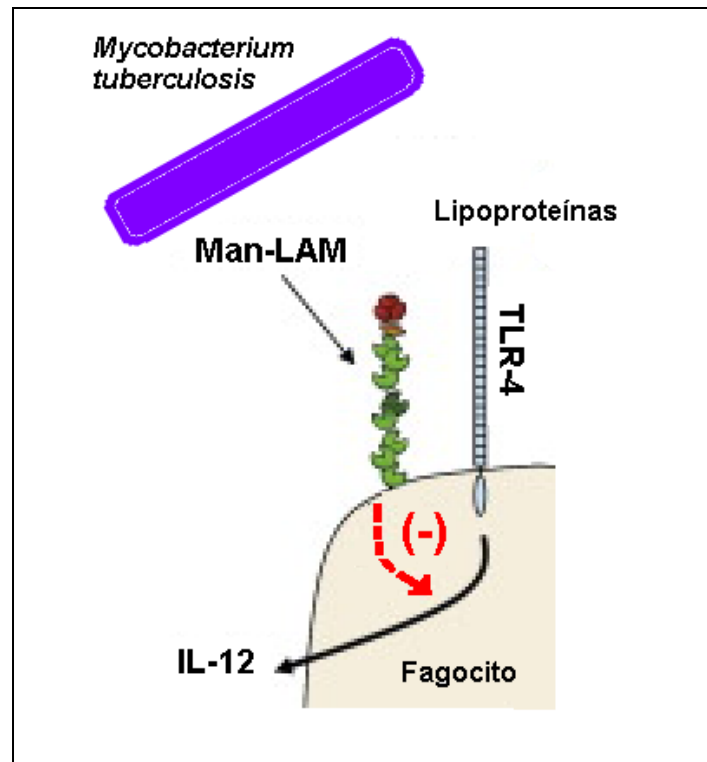
Ej.: La proteína LcrV de *Yersinia* spp. produce una respuesta anti-inflamatoria mediada por IL-10

Ej.: La proteína AvrA de *Salmonella* spp. (inyectada en el citosol de la célula mediante el sistema de secreción de tipo III) interfiere con la activación de NFκB inhibiendo la respuesta inflamatoria.



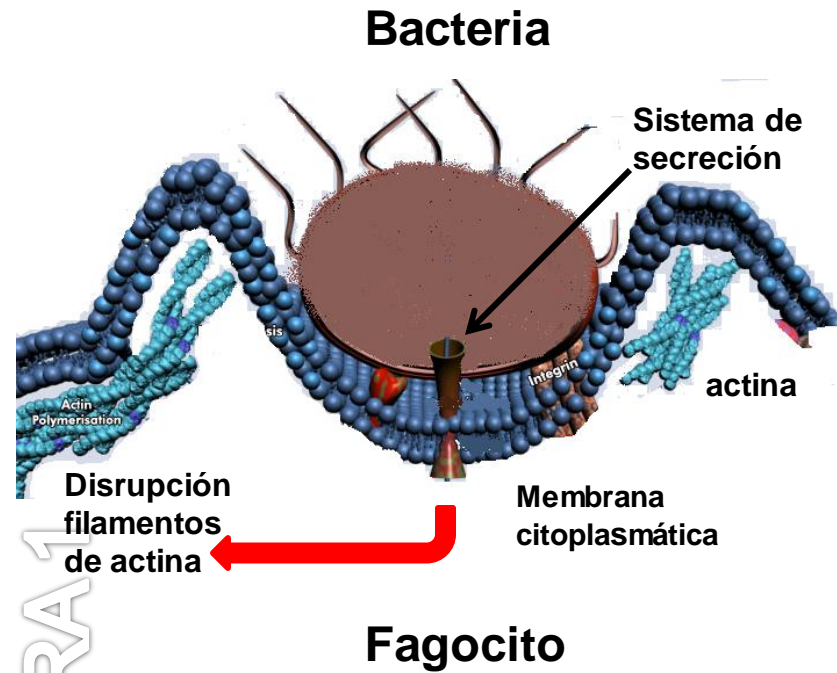
Interferencia con la respuesta mediada por TLRs

(c) Estimulación de un 2do receptor (en paralelo)

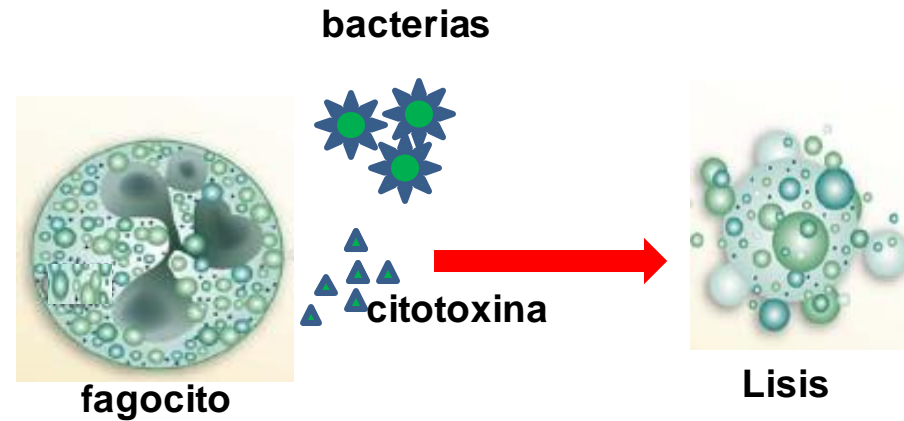


PATÓGENOS EXTRACELULARES

Otros mecanismos de evasión a la fagocitosis



Destrucción de los fagocitos



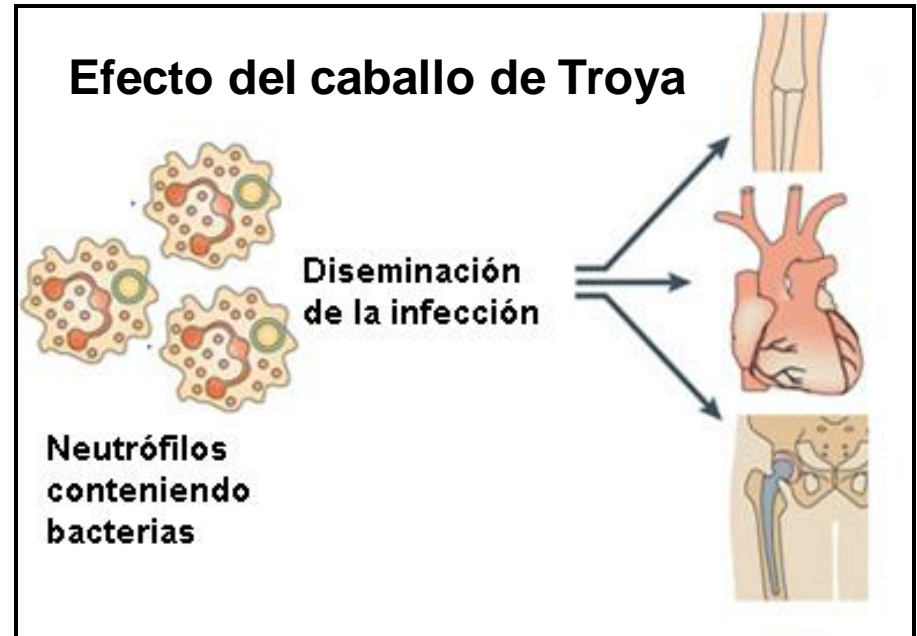
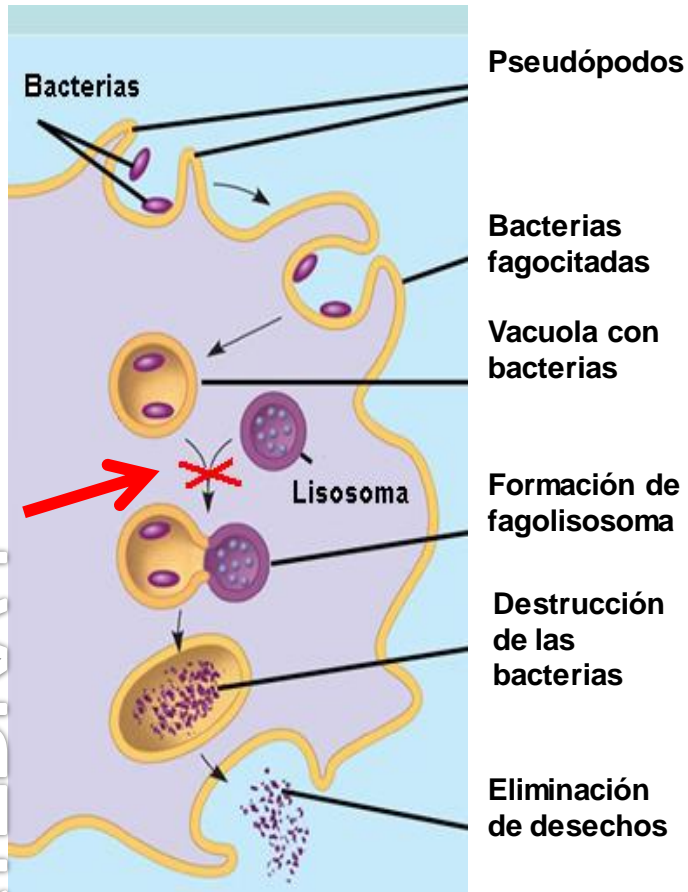
Ej.: Leucocidinas de *Staphylococcus aureus* y de *Streptococcus pyogenes*

Inhibición de la fagocitosis

Importante en patógenos que ingresan directamente a circulación, a través de picaduras de insectos, como *Yersinia pestis*

PATÓGENOS EXTRACELULARES

**Algunos pueden sobrevivir
dentro del fagocito**



**INHIBICIÓN DE LA
FORMACIÓN DEL
FAGOLISOSOMA**

PATÓGENOS INTRACELULARES

Tienen capacidad para ingresar y multiplicarse en el interior de las células lo cual constituye un mecanismo de evasión y contribuye a la patogenia.

Algunos ejemplos de importancia médica

Facultativas

Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium bovis
Mycobacterium leprae
Salmonella enterica serovar Typhi
Brucella spp.
Listeria monocytogenes
Otras

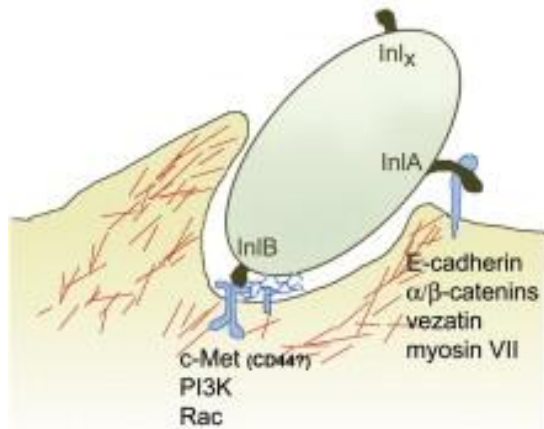
Obligadas

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Otras

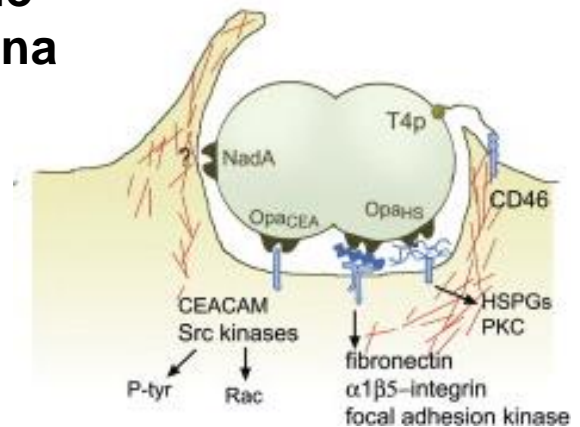
PATÓGENOS INTRACELULARES

Mecanismos de invasión

A
Listeria monocytogenes



B
Neisseria sp.
(meningitis & gonorrhoeae)



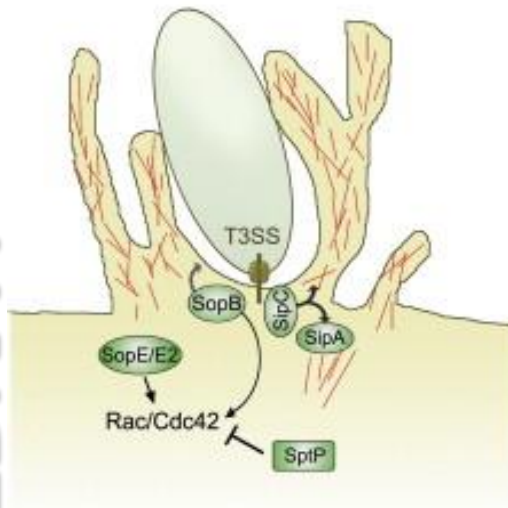
Tipo cremallera

Cambio progresivo de los filamentos de actina

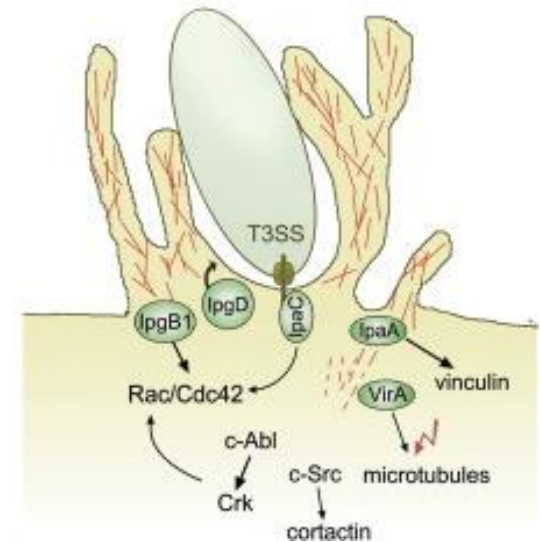
PATÓGENOS INTRACELULARES

Mecanismos de invasión

A *Salmonella typhimurium*



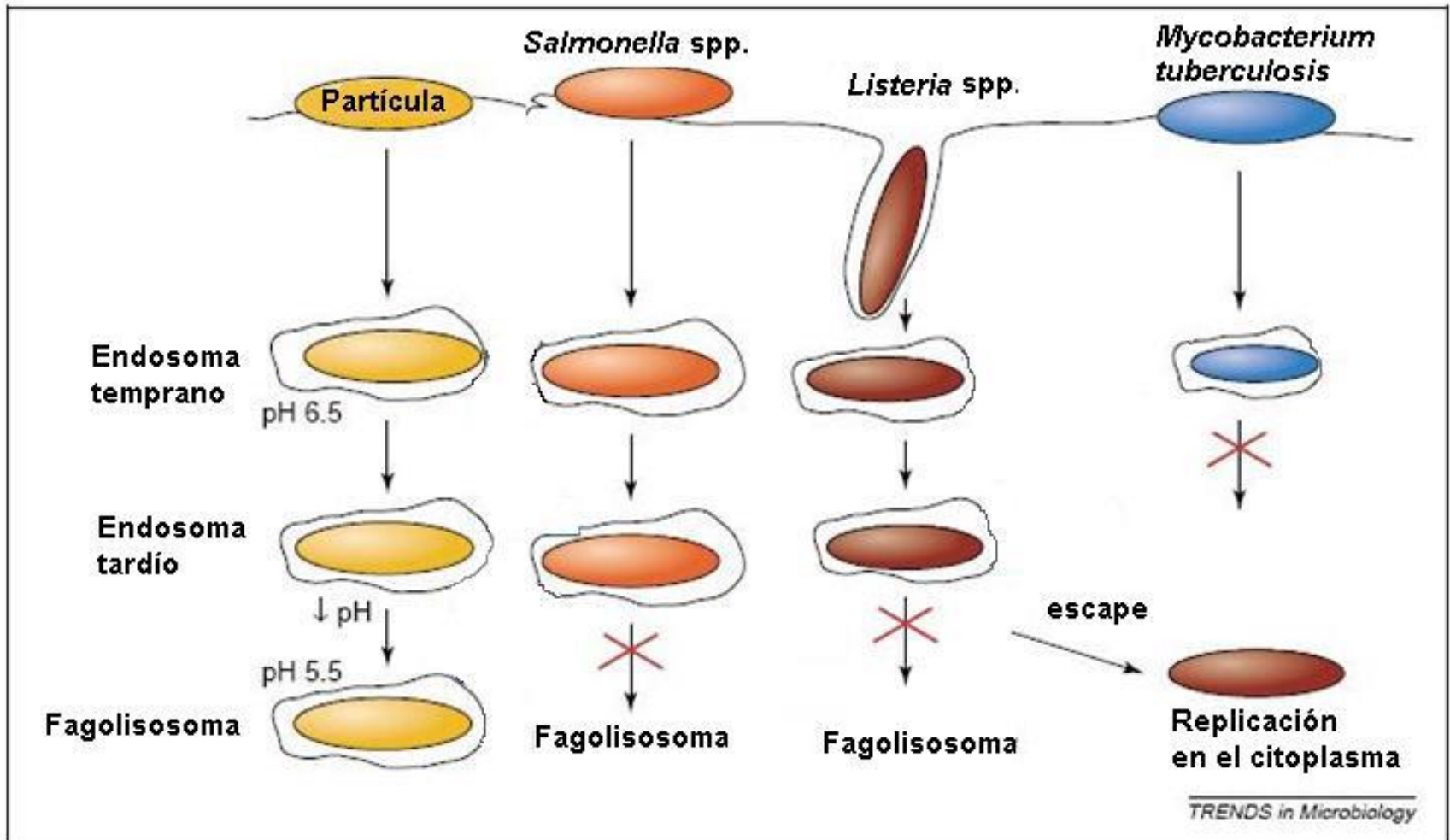
B *Shigella flexneri*



Tipo gatillo

Cambio brusco de los filamentos de actina

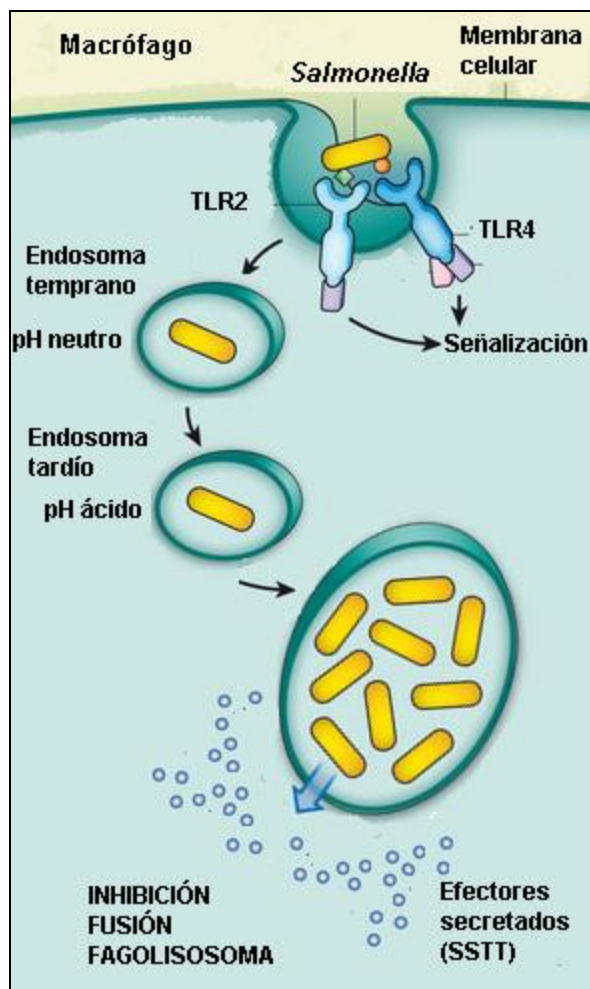
¿Cómo sobreviven las bacterias dentro de las células?



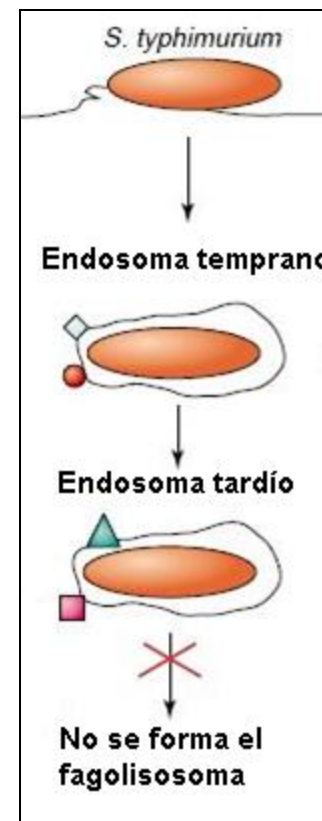
PATÓGENOS INTRACELULARES

Sobrevida dentro de la célula

Inhibición de la formación del fagosoma



Se altera el transporte de vacuolas

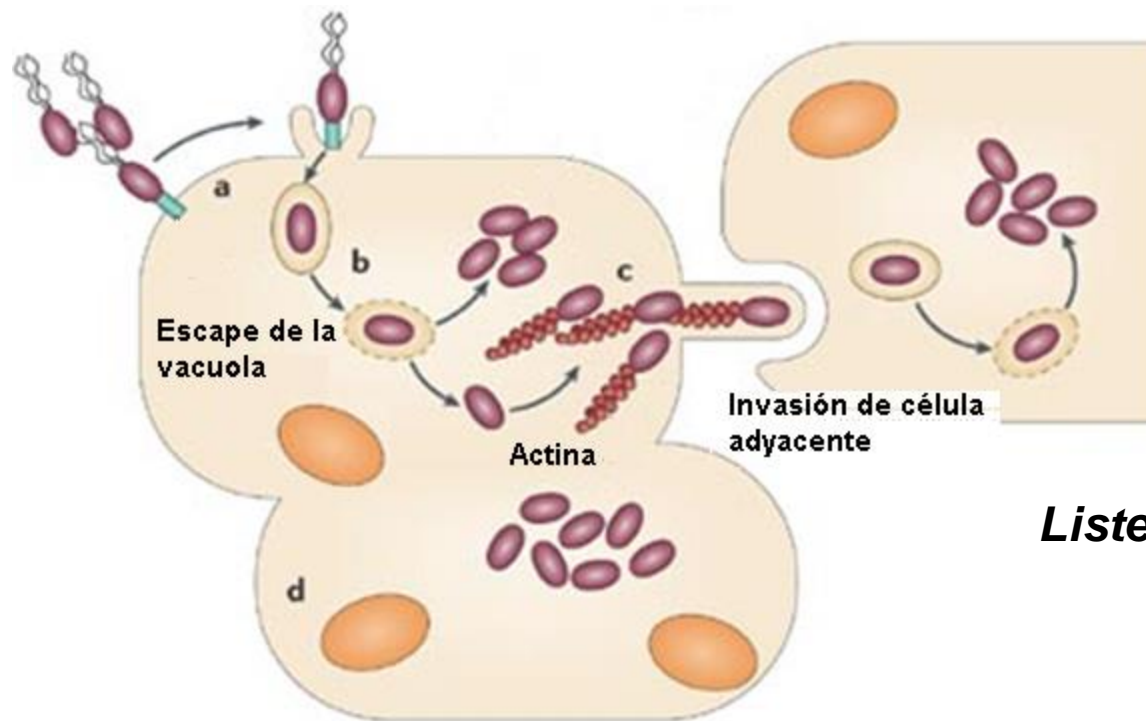


Salmonella puede vivir en el pH ácido del fagosoma tardío

PATÓGENOS INTRACELULARES

Sobrevida dentro de la célula

Escape de la vacuola al citoplasma



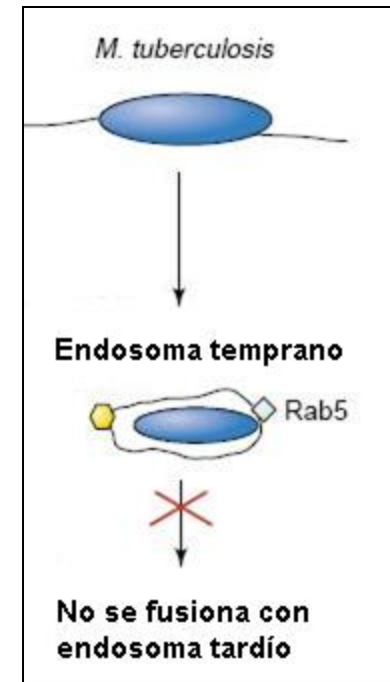
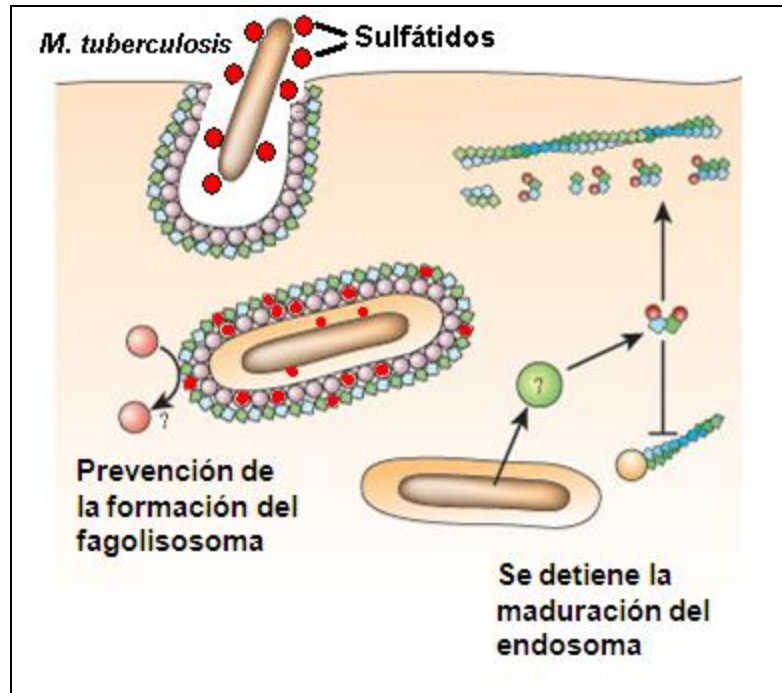
Listeria monocytogenes

Ejemplo: Placenta, Barrera hematoencefalica

PATÓGENOS INTRACELULARES

Sobrevida dentro de la célula

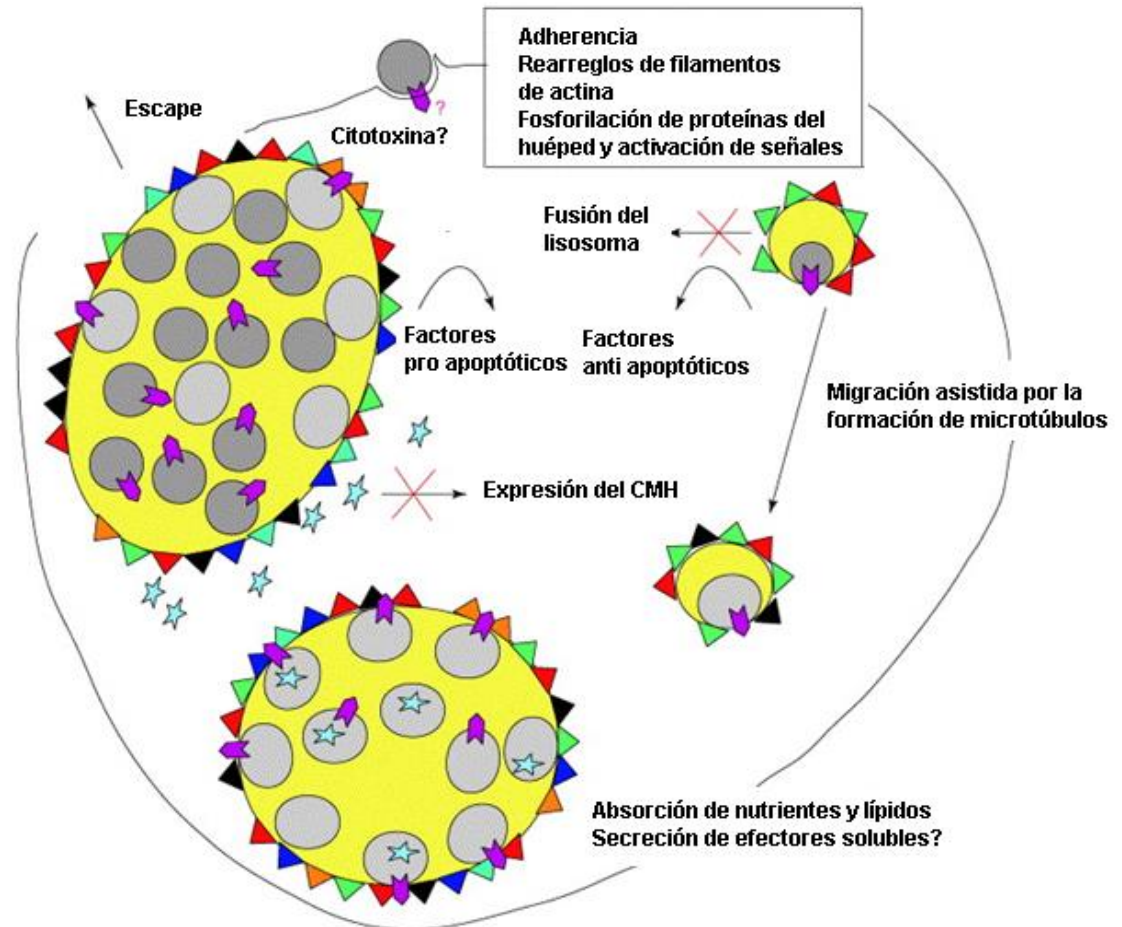
Modificación del fagosoma



PATÓGENOS INTRACELULARES (obligados)

(Sobre) vida dentro de la célula

- Cuerpo elemental (forma infectante)
- Cuerpo reticulado (forma replicativa)



Bibliografía recomendada

- Microbiología Médica de Murray y col. 2016. Capítulo 14.
- Bacteriología Médica de Sordelli y col. 2006. Capítulo 6.
- Introducción a la Inmunología Humana de Faimboin y Gefner. Capítulo 16

Consultas: ccerquetti@yahoo.com.ar



**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Microbiología, Parasitología e
Inmunología – PRIMERA CATEDRA**

Microbiología I - General

MUCHAS GRACIAS!!!

Cuestionario de Autoevaluación

En todas los casos señale la opción **CORRECTA** (puede haber más de una o ninguna).
Justifique cuando una opción es **INCORRECTA**

1. Respecto de las bacterias extracelulares y los mecanismos de evasión a la respuesta inmune:

- a) El sistema complemento es esencial en la erradicación de las bacterias extracelulares.
- b) Los principales mecanismos de erradicación de las bacterias extracelulares son la lisis por acción del complemento y la fagocitosis.
- c) La opsonización de la bacteria inhibe la fagocitosis.
- d) Algunas bacterias evaden la fagocitosis inhibiendo la opsonización.
- e) Las bacterias extracelulares no poseen mecanismos de evasión a la opsonización por anticuerpos.
- f) La cápsula bacteriana es una envoltura que puede inhibir la opsonización.
- g) Todas las bacterias capsuladas inhiben la fagocitosis.
- h) El enmascaramiento de una bacteria con IgA favorece la activación del sistema complemento, la opsonización y por ende su fagocitosis.
- i) El LPS puede, tanto activar el sistema complemento como inhibir la lisis bacteriana por el complejo C5-C9.
- j) Los mecanismos de evasión a la respuesta inmune innata no afectan a la respuesta inmune adquirida.

2. Acerca de los mecanismos bacterianos de inactivación de los anticuerpos:

- a) Le permiten a la bacteria evadir la respuesta inmune adquirida.
- b) *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* tienen un mecanismo similar para impedir la opsonización por anticuerpos.
- c) Los mecanismos de inactivación de los anticuerpos implican indefectiblemente la degradación de la inmunoglobulina.
- d) *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista y por lo tanto no posee mecanismos de evasión que inactiven anticuerpos.
- e) Algunas bacterias utilizan proteínas de su pared para inactivar la acción de las inmunoglobulinas.
- f) Los mecanismos de degradación de inmunoglobulinas son privativos de las bacterias grampositivas.
- g) Algunas bacterias que colonizan la mucosa respiratoria presentan mecanismos de inactivación de la IgA.
- h) *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* comparten el mecanismo de inactivación de los anticuerpos.
- i) *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* degradan exclusivamente IgM.
- j) Las cápsulas de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* son las responsables de degradar las inmunoglobulinas.
- k) Algunas bacterias favorecen su unión a las inmunoglobulinas pero aun así inhiben su opsonización por anticuerpos.

3. Con respecto a los mecanismos de evasión a la inflamación y a la fagocitosis:

- a) Las células eucariotas pueden reconocer antígenos bacterianos e iniciar una respuesta inflamatoria.
- b) El antígeno O del LPS es reconocido por el receptor TLR4.
- c) El LOS no puede ser reconocido por el TLR4.
- d) Algunas bacterias pueden interferir con la respuesta inmune mediada por receptores TLR e inhibir la inflamación.
- e) *Salmonella Typhi* y *Brucella abortus* son capaces de evadir el reconocimiento por el TLR4.
- f) Algunas bacterias estimulan los receptores TLRs que resulta en la inducción de una respuesta anti-inflamatoria.
- g) *Mycobacterium tuberculosis* genera una fuerte respuesta inflamatoria pero su cápsula inhibe la fagocitosis por los PMN.
- h) Algunas bacterias inhiben la fagocitosis porque liberan sustancias que destruyen a los fagocitos (ej.: leucocidinas).
- i) Algunas bacterias inhiben la fagocitosis porque interfieren con los filamentos de actina de los fagocitos.
- j) Una vez fagocitadas, las bacterias son destruidas indefectiblemente.

4. Respecto de la sobrevivencia de las bacterias dentro de la célula eucariota:

- a) Algunas bacterias pueden vivir dentro de células del huésped.
- b) Ciertas bacterias están obligadas a vivir dentro de células eucariotas.
- c) El efecto de “caballo de Troya” favorece la rápida eliminación de un gran número de bacterias fagocitadas por los PMNs.
- d) Luego de ser fagocitadas las bacterias se encuentran en el endosoma temprano que tiene un pH cercano al neutro.
- e) Las bacterias que sobreviven dentro del endosoma tardío deben resistir al pH ácido cercano a 5.
- f) *Mycobacterium tuberculosis* no resiste el pH ácido pero puede sobrevivir dentro del endosoma porque lo alcaliniza.
- g) Luego de ser fagocitadas algunas bacterias evitan ser eliminadas destruyendo el lisosoma.
- h) Algunas bacterias sobreviven escapando al citoplasma de la célula eucariota.
- i) Algunas bacterias mueren dentro del fagocito porque no pueden formar el fagolisosoma.
- j) *Listeria monocytogenes* y *Chlamydia trachomatis* son bacterias intracelulares obligadas.