



UNIVERSIDAD de BUENOS AIRES
FACULTAD de MEDICINA

**Departamento de Microbiología, Parasitología e
Inmunología**

Microbiología I

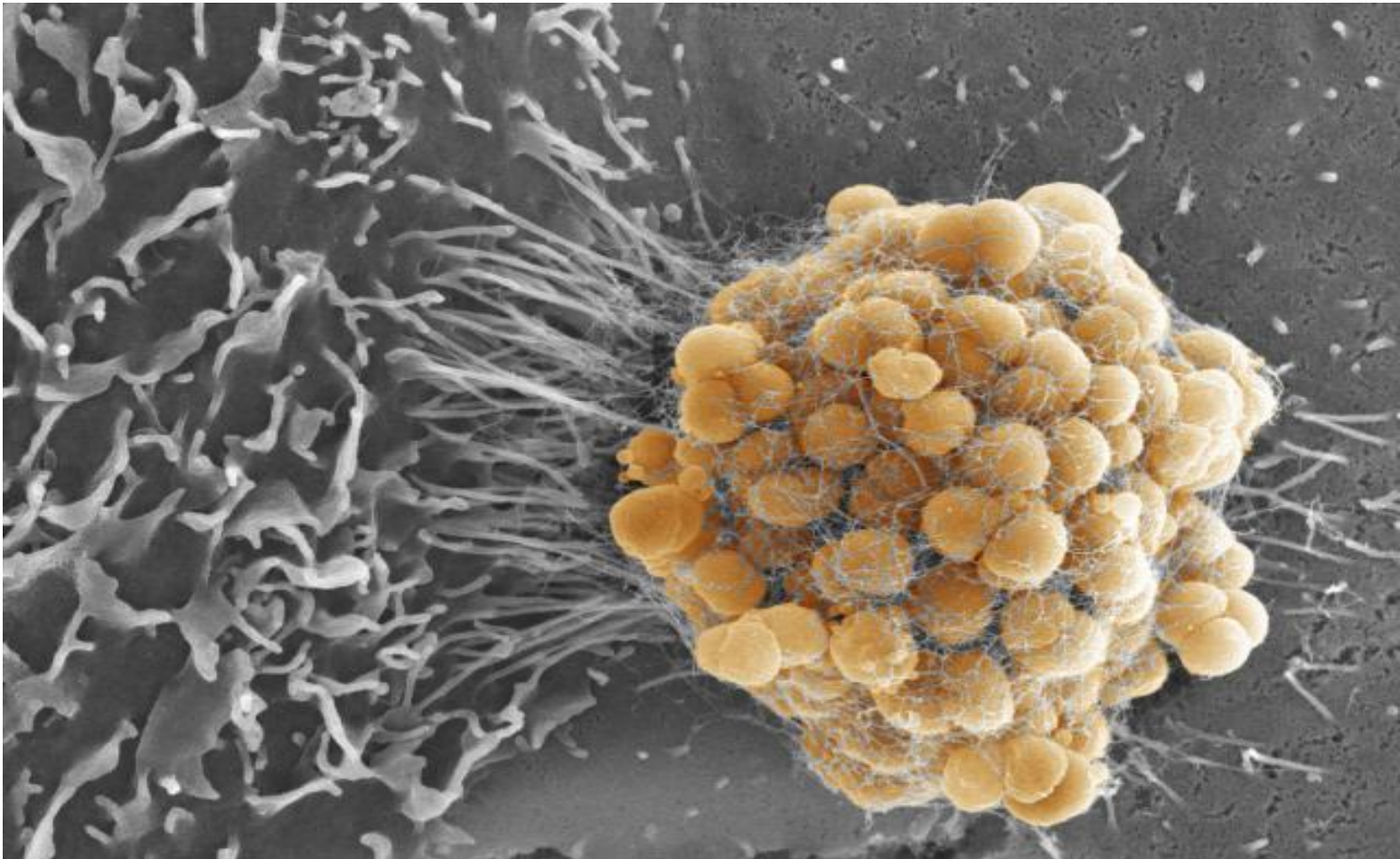
SEMINARIO 2
Patogenicidad bacteriana I

OBJETIVO

Reconocer a la **adherencia bacteriana** como paso esencial para la colonización, el establecimiento y la cronicidad de las infecciones.

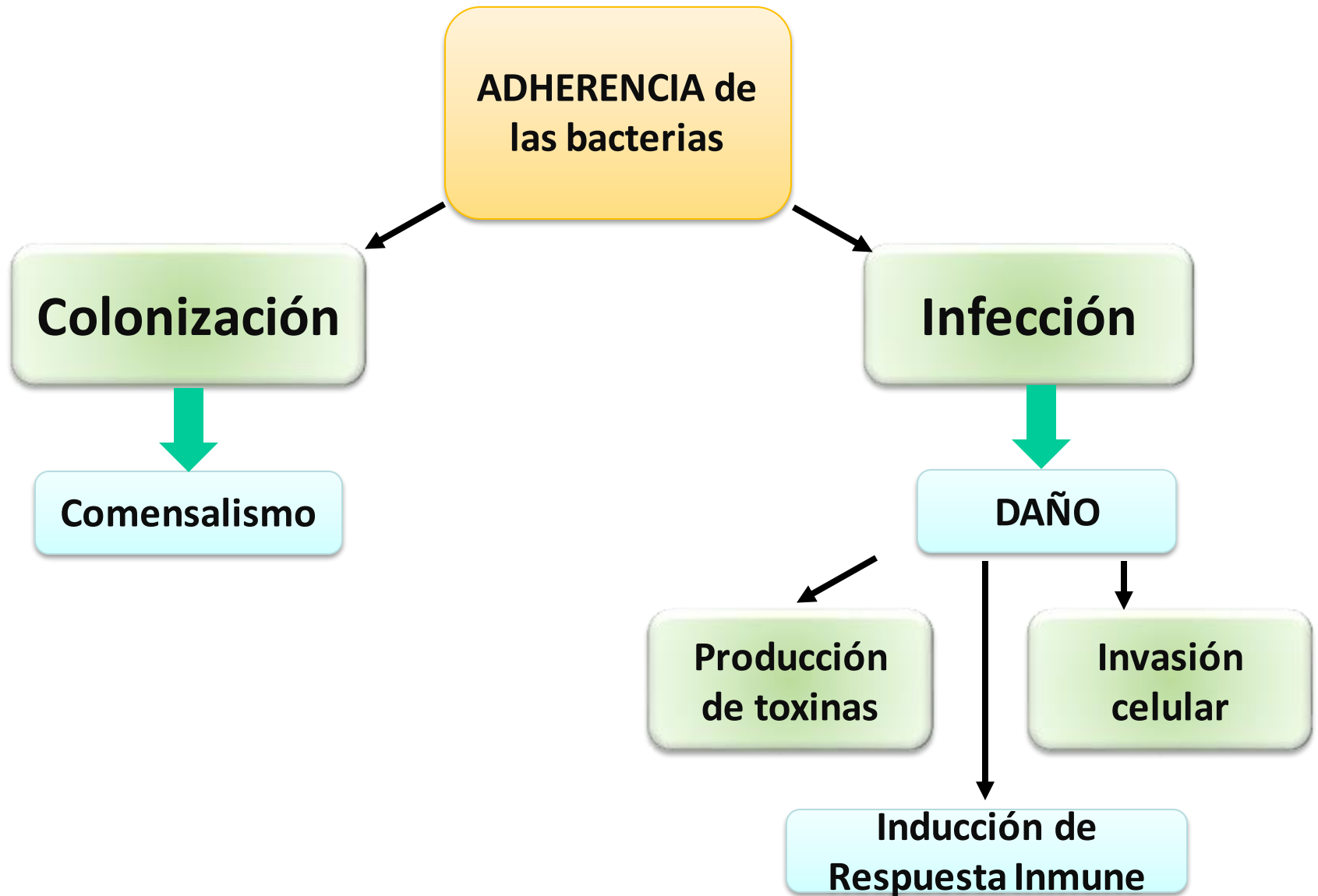
ADHERENCIA BACTERIANA

Evento imprescindible para la colonización y/o infección



Bacterias de *Neisseria gonorrhoeae* adhiriéndose al cérvix.

CONSECUENCIAS de la ADHERENCIA BACTERIANA



ESTRUCTURAS QUE PARTICIPAN EN LA ADHERENCIA BACTERIANA

- **Adhesinas** fímbricas y afímbricas
- Cápsula con ác. hialurónico (Ej. *S. pyogenes*)
- LPS con sacárido terminal clave (Ej. *S. enterica* serovar Typhi)

FACILITADORES DE ADHERENCIA (“colaboran”)

IgA proteasa

Flagelo

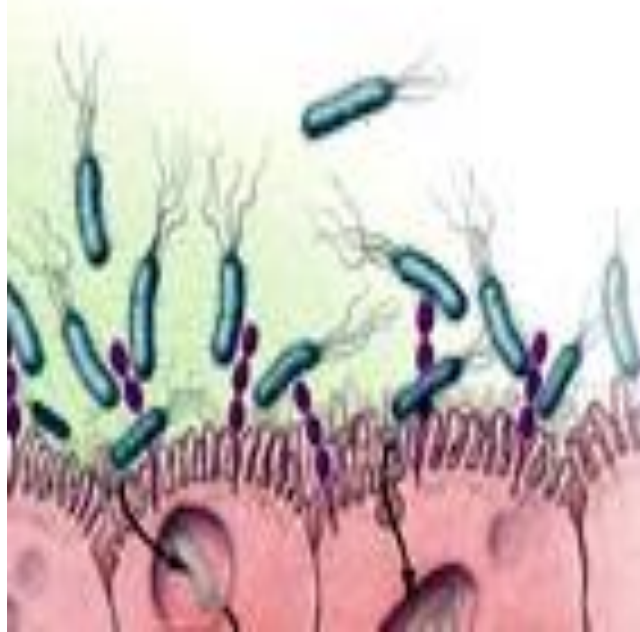
Proteínas que degradan matriz extracelular y mucus (sialidasas, proteasas, collagenasas, otras)

ADHESINAS BACTERIANAS

Autoagregación



Receptores del huésped

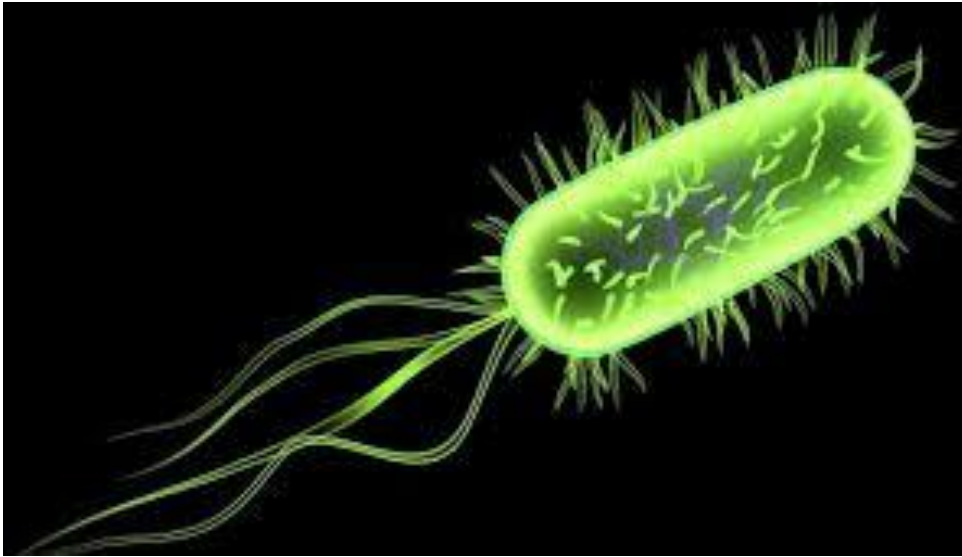


Co-agregación



Promueven la adherencia a los receptores del huésped, la auto y co-agregación de bacterias.
Reconocen residuos carbohidratos de la célula a la cual se adhieren.
Son lectinas que reconocen HC.

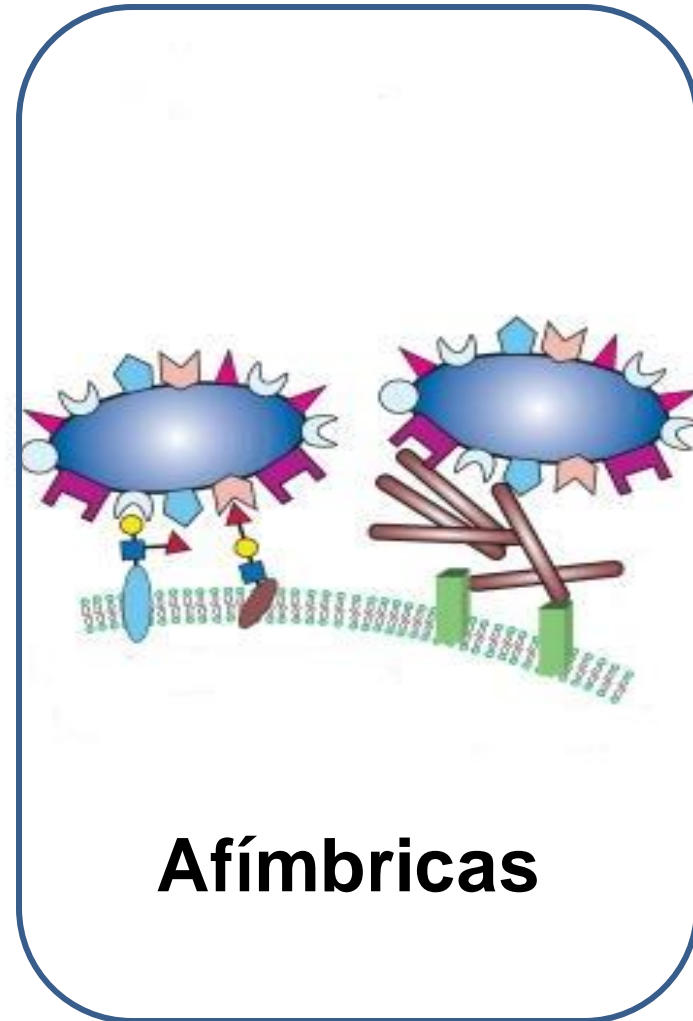
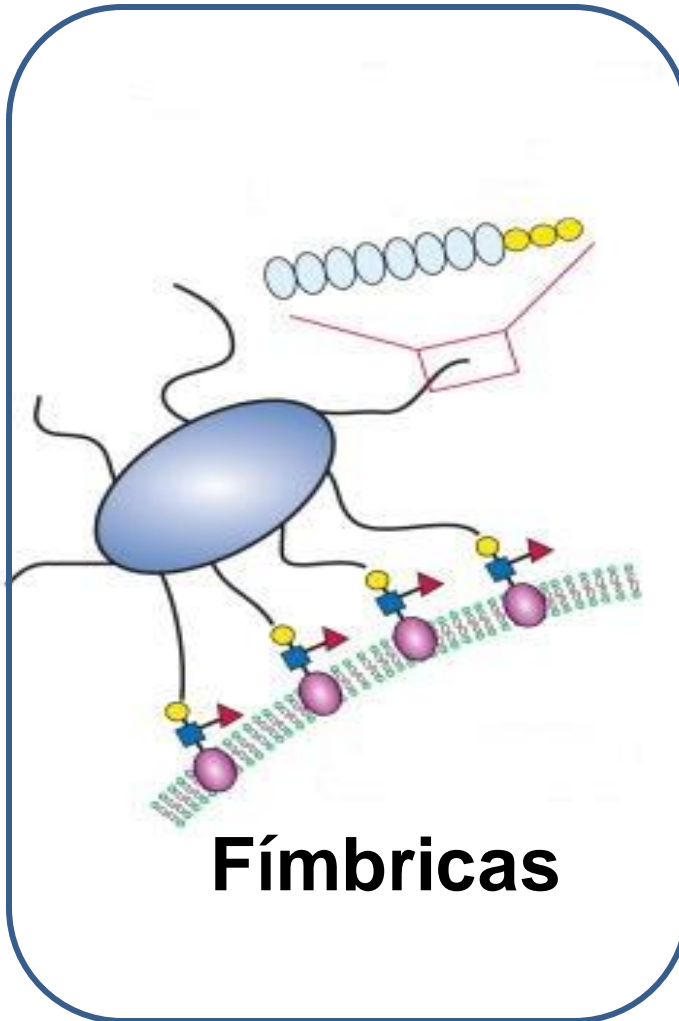
Variedad y expresión de las adhesinas



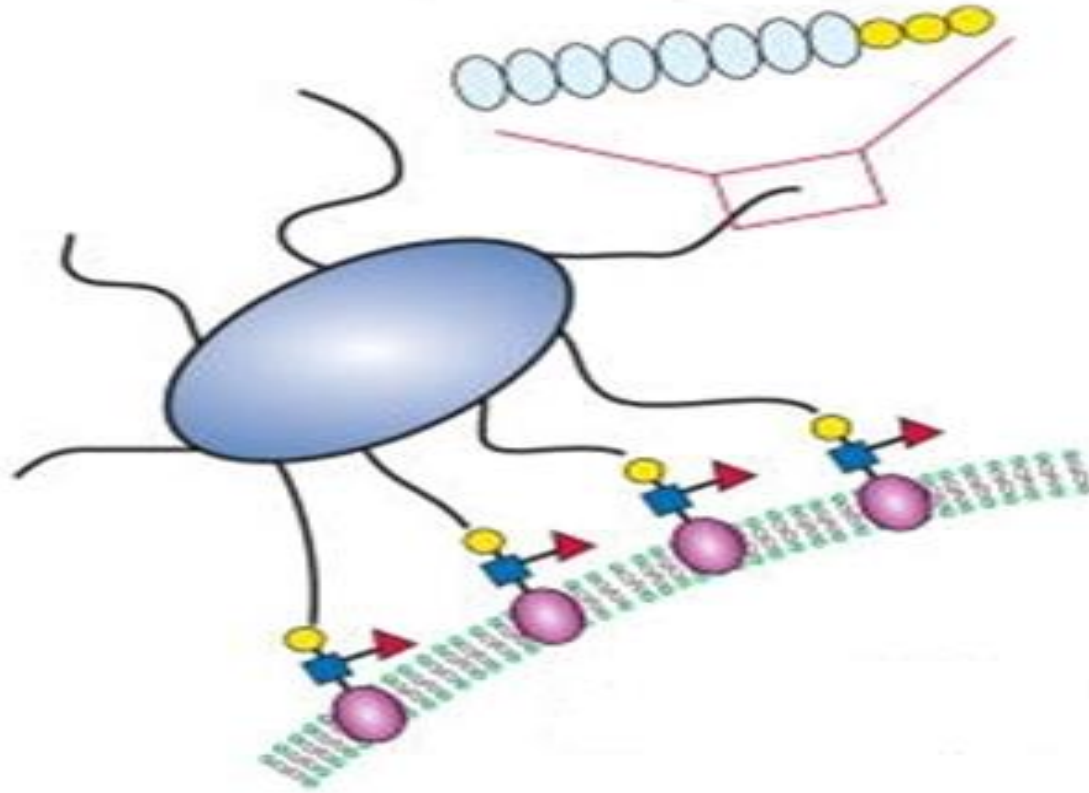
Una determinada especie bacteriana puede codificar tanto adhesinas fímbricas como afímbricas.

A su vez, pueden expresarse en diferentes momentos durante la infección bacteriana.

Tipos de adhesinas bacterianas

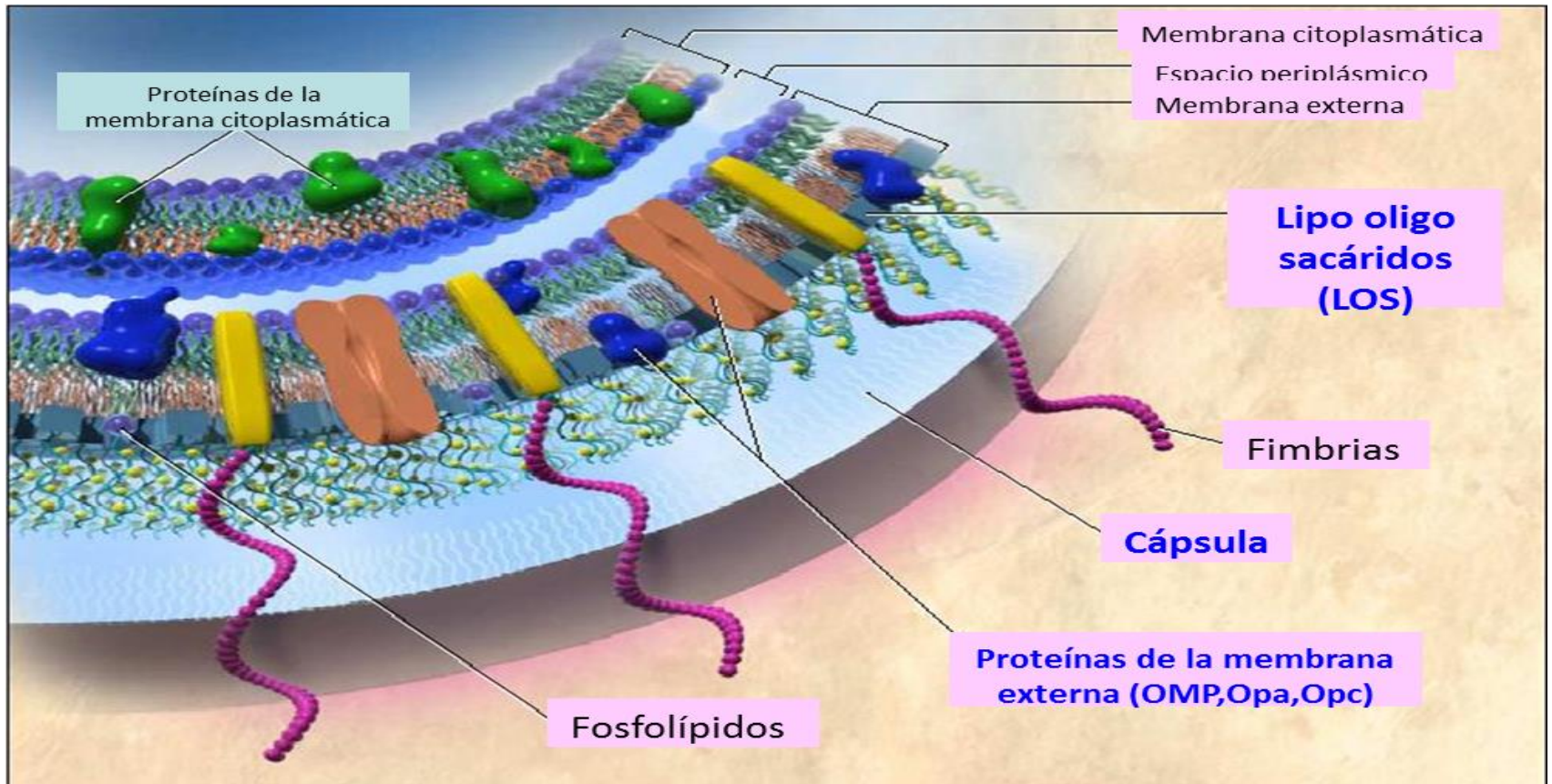


Adhesinas fímbricas o pilis



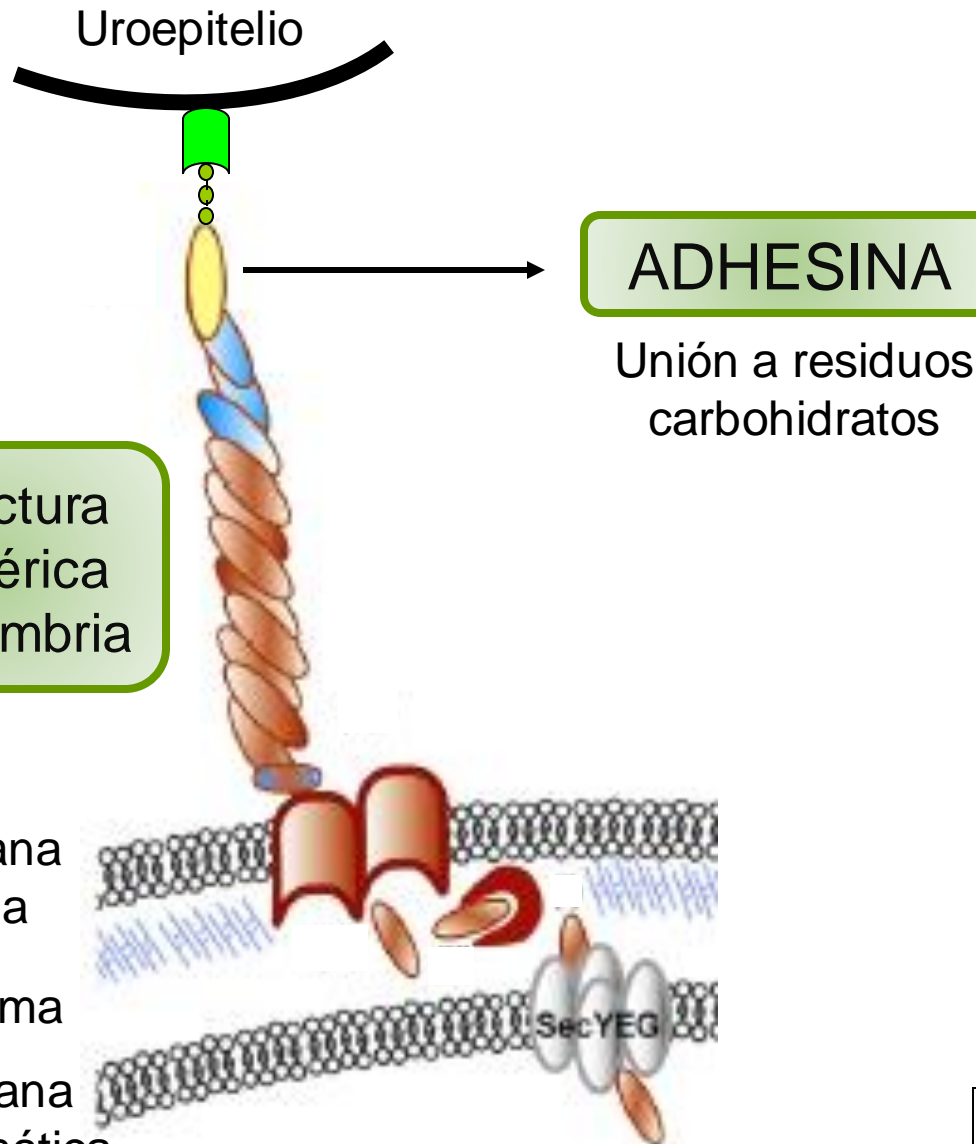
Son polímeros con estructura de apéndice anclado en la membrana externa bacteriana cuyas subunidades proteicas son llamadas fimbrinas o pilinas.

En la punta de la fimbria se encuentra la adhesina (lectina).



Se ensamblan en el espacio extracelular, sobre la membrana externa en los gramnegativos o sobre la pared celular en los grampositivos.

Adhesinas fímbricas-Ejemplo



Fimbria tipo 1

Se une a residuos de **manosa** de una proteína abundante en el epitelio de la **vejiga**. Se asocia a **cistitis**.

Fimbria P

Se une a residuos de **galabiosa** presentes en el **epitelio renal**. Se asocia a **Pielonefritis**

E. coli uropatógena

***Escherichia coli* UROPATÓGENA**

CÁTEDRA 1

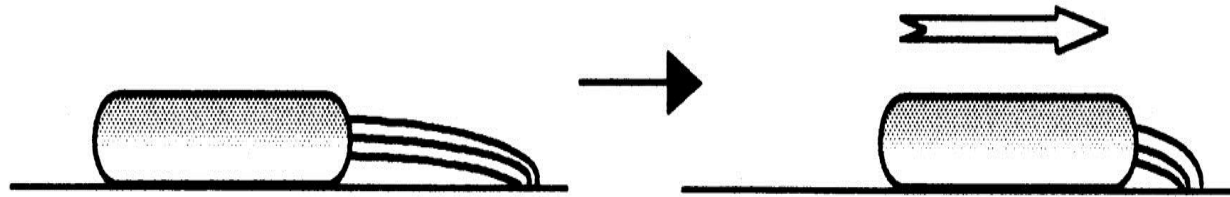
La uropatogenicidad se asocia a la expresion de
las fimbrias tipo 1 y/o P



Adhesinas fímbricas-Ejemplo

Fimbrias tipo 4

Asociadas con movimiento NO flagelar, llamado “twitching”

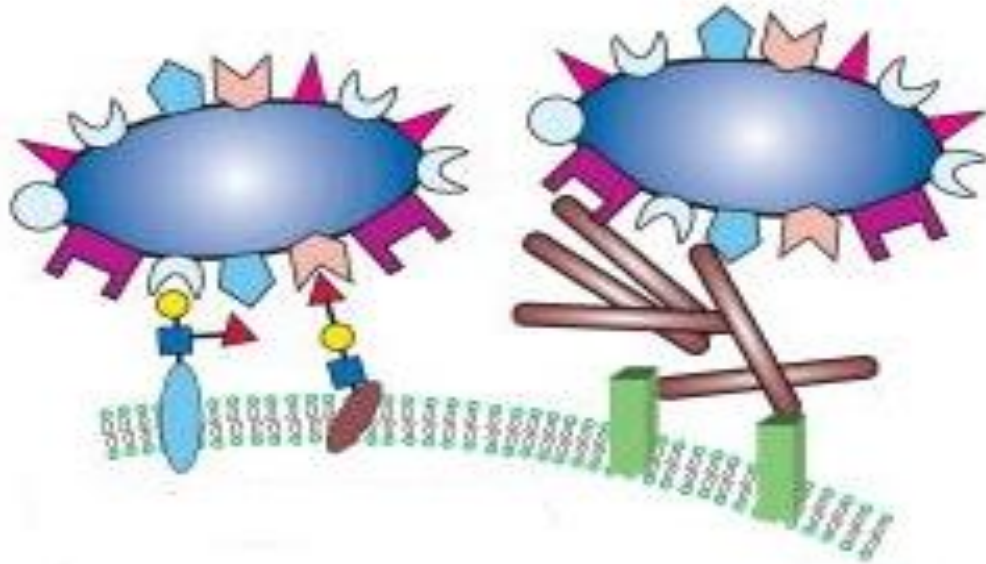


El movimiento ocurre por extensión y retracción reversible de la fimbria, mientras que la adhesina propiamente dicha permanece firmemente adherida a su blanco.

Las fimbrias tipo IV le confieren a *N. meningitidis* movimiento especial sobre superficies semisólidas como la mucosa epitelial.

Neisseria meningitidis

Adhesinas afímbricas

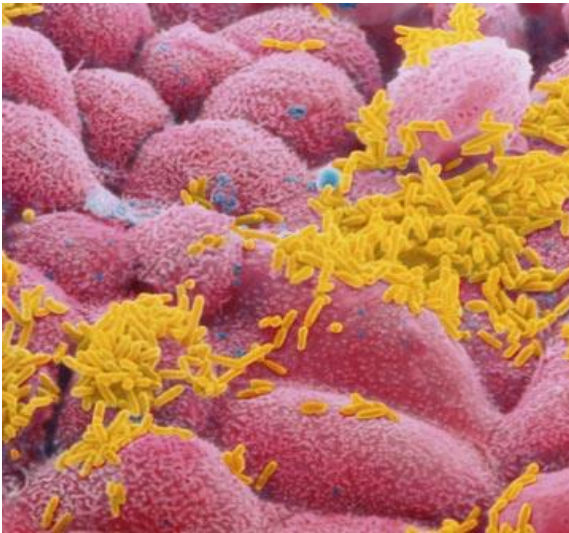


Son proteínas o glicoproteínas monoméricas, que actúan como lectinas (reconocen carbohidratos) ancladas a la membrana externa de las bacterias gram negativas (porinas) o a la pared celular de las gram positivas.

Adhesinas afímbricas-Ejemplo

Haemophilus influenzae

No capsulados



Adhesina
HMW

Infección en el tracto
respiratorio



Adhesina
Hia

Conjuntivitis

Las conjuntivitis o infecciones del tracto respiratorio ocasionadas por *H. influenzae* no capsulados se inician por la acción de una adhesina afímbrica específica.

Tropismo tisular bacteriano

Especificidad de especie

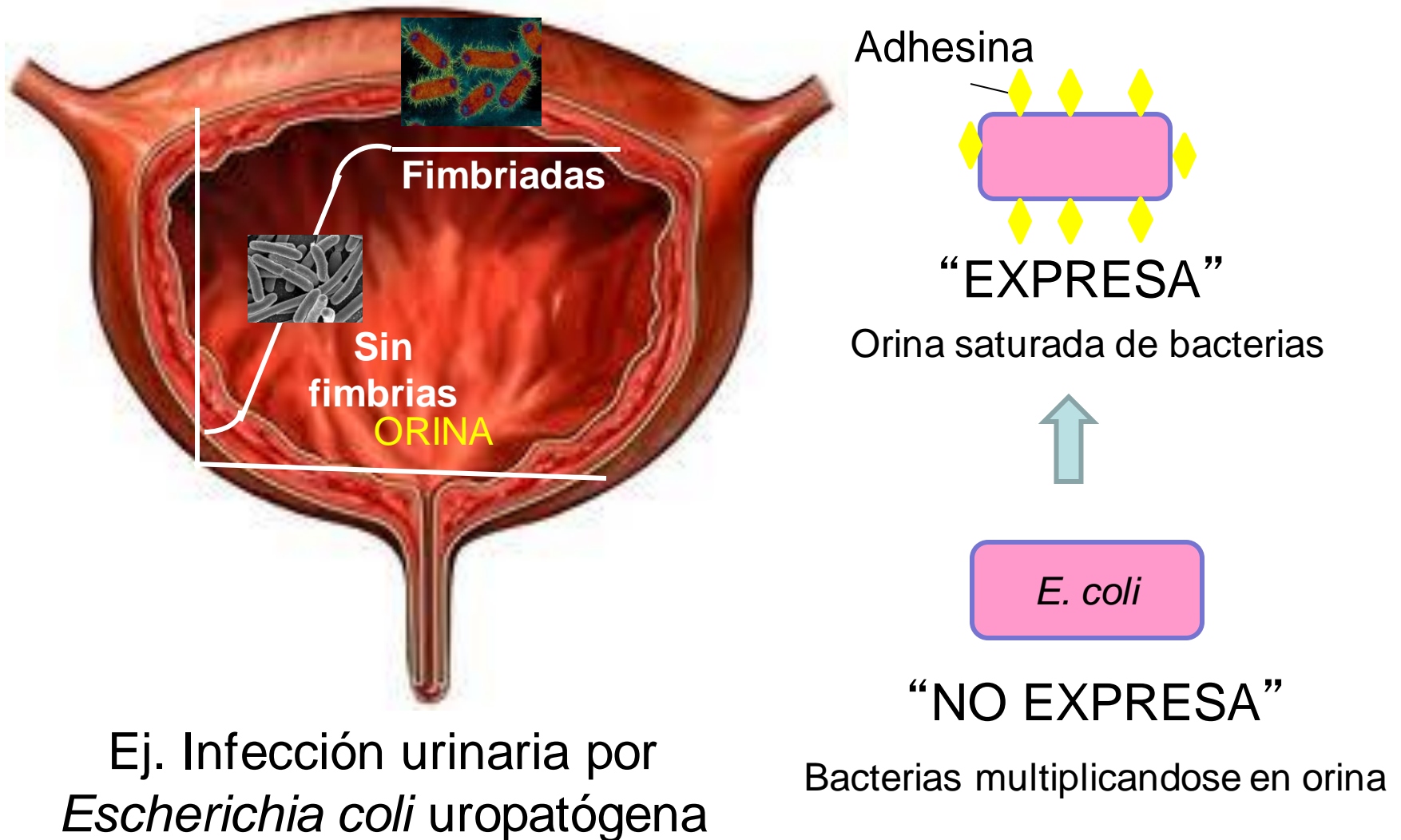
Especificidad de tejido

Bacteria	Adhesina	Carbohidrato	Tejido
<i>Bordetella pertussis</i>	Hemaglutinina filamentosa (FHA)	Glicolípidos sulfatados, heparina	Epitelio ciliado del tracto respiratorio humano
<i>Escherichia coli</i>	Fimbria tipo 1	Manosa	Epitelio vesical
<i>Escherichia coli</i>	Fimbria P	Galabiosa	Epitelio renal
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fimbria tipo IV	Asialo gangliósidos GM1 y GM2	Epitelio respiratorio

Las bacterias poseen diferente tropismo debido a la interacción de las adhesinas con el carbohidrato que reconocen.

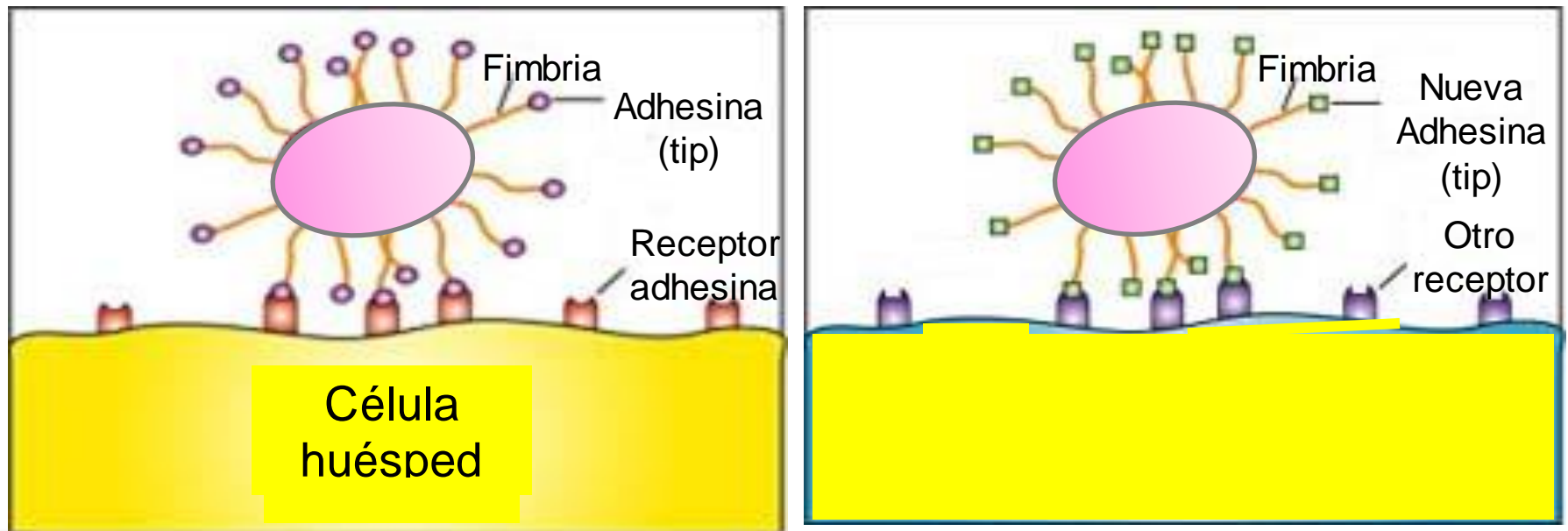
LAS ADHESINAS CAMBIAN de FASE

La expresión de la adhesina puede ser “encendida” o “apagada” durante la infección.



LAS ADHESINAS SUFREN VARIACIÓN ANTIGÉNICA

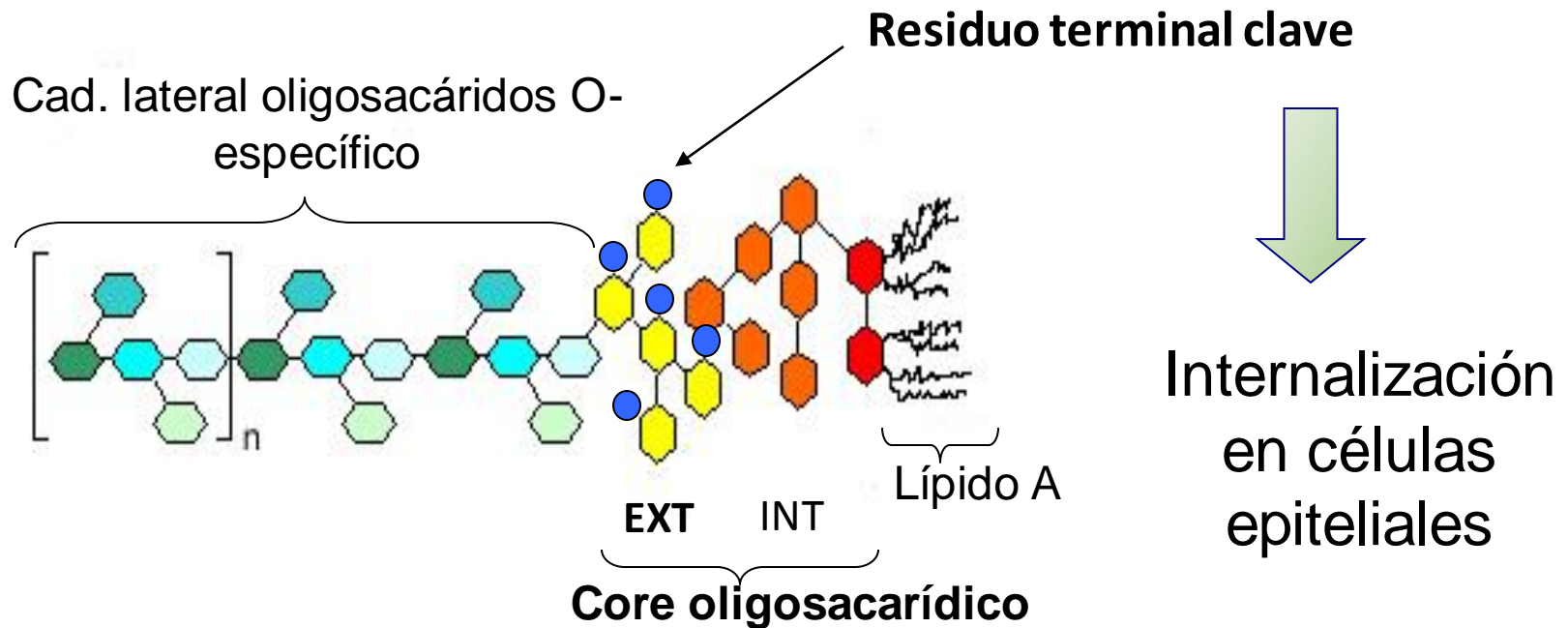
Cambios en la composición de aminoácidos de la adhesina



Nuevas variantes bacterianas aparecen durante la infección, dando lugar a una población heterogénea que evade la respuesta inmune y también le confiere la capacidad de reconocer nuevos receptores.

Otras estructuras que intervienen en la adherencia bacteriana

LPS

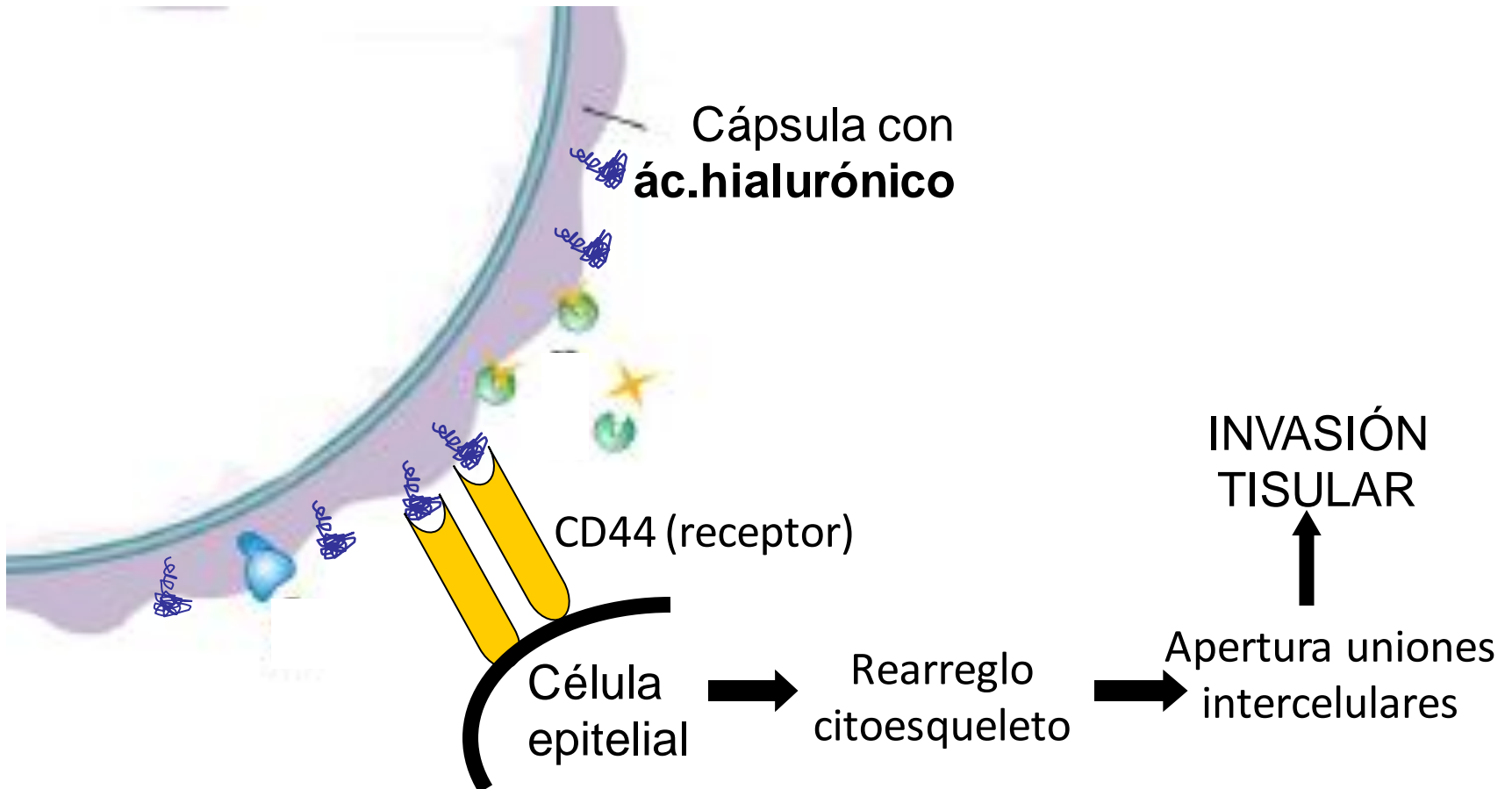


Ej. *S. enterica* serovar Typhi

Otras estructuras que intervienen en la adherencia bacteriana

Cápsula

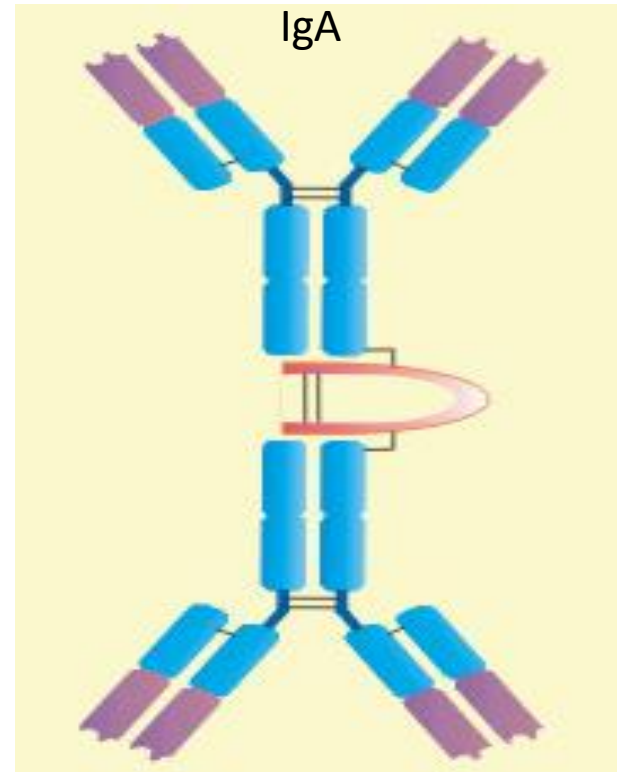
Ej. *Streptococcus pyogenes*



Otras estructuras que intervienen en la adherencia bacteriana

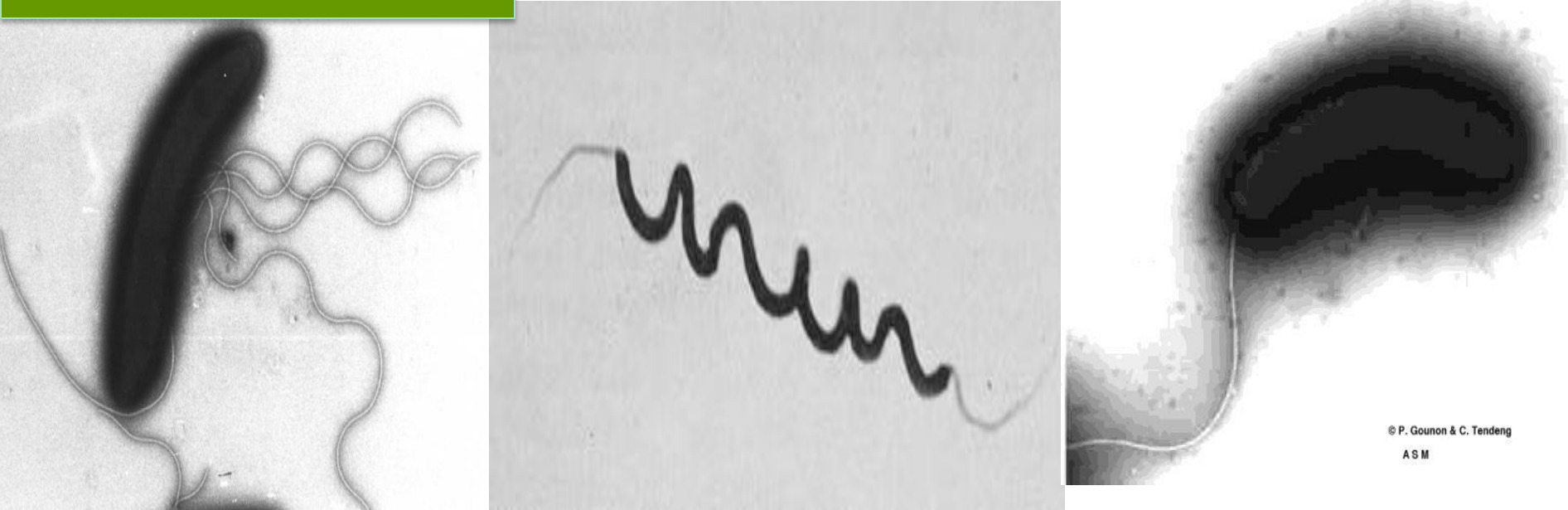
IgA1 proteasa

Endopeptidasa que degrada a la IgA humana



Otras estructuras que intervienen en la adherencia bacteriana

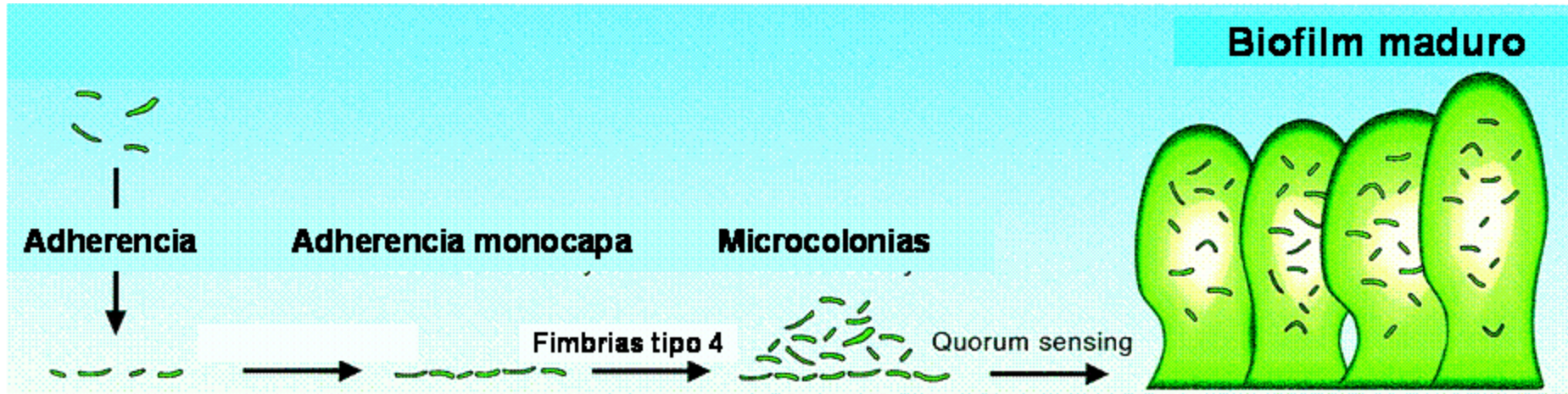
FLAGELO



La organela que define que las bacterias sean móviles o no móviles es el flagelo.

No confundir el movimiento impartido por las fimbrias tipo IV con bacterias móviles.

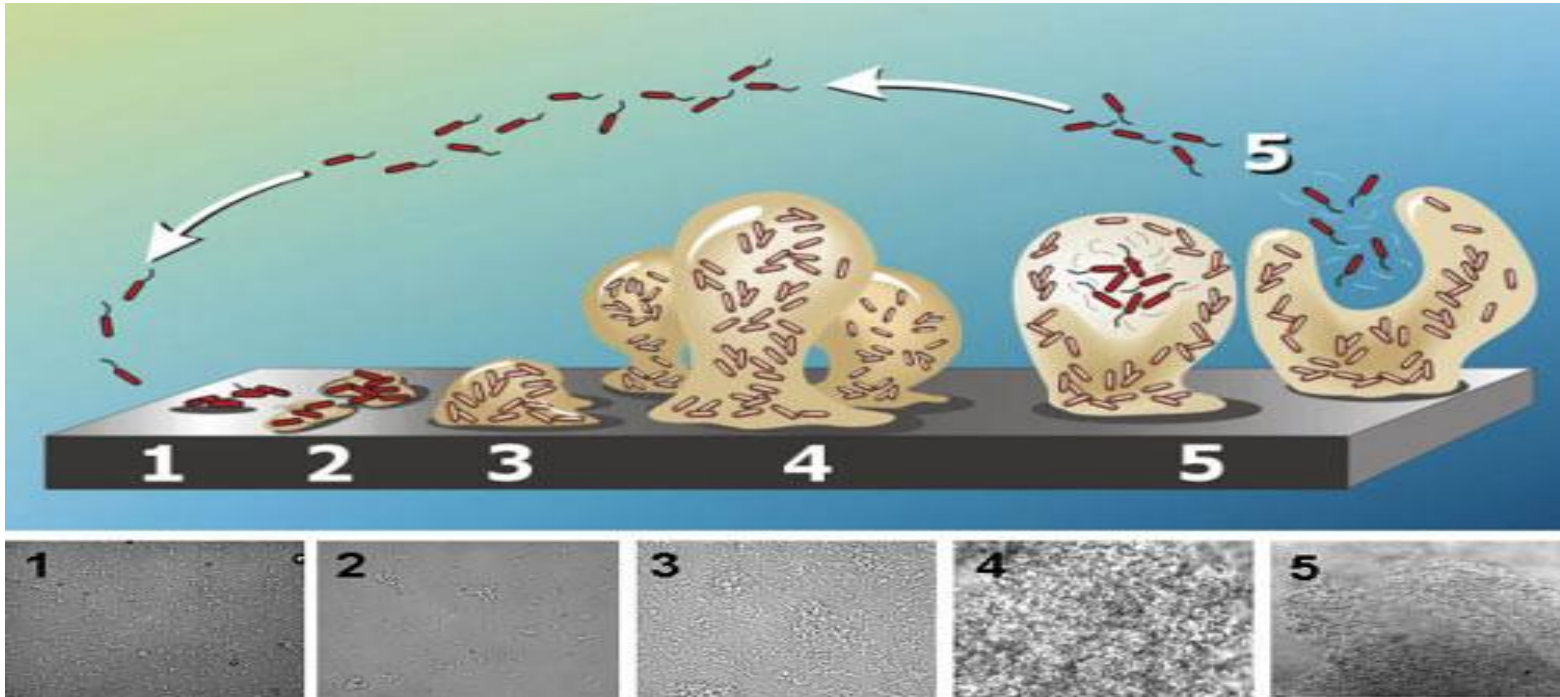
La adherencia interviene en la formación de biopelículas o “biofilm”



Novick, W. & J. L. Novick, J. L. (2003) The role of quorum sensing in the formation of biofilms. *Journal of Bacteriology*, 185, 8182-8190

Son comunidades bacterianas que crecen embebidos en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie inerte o a un tejido vivo.

Pasos en la formación de biopelículas



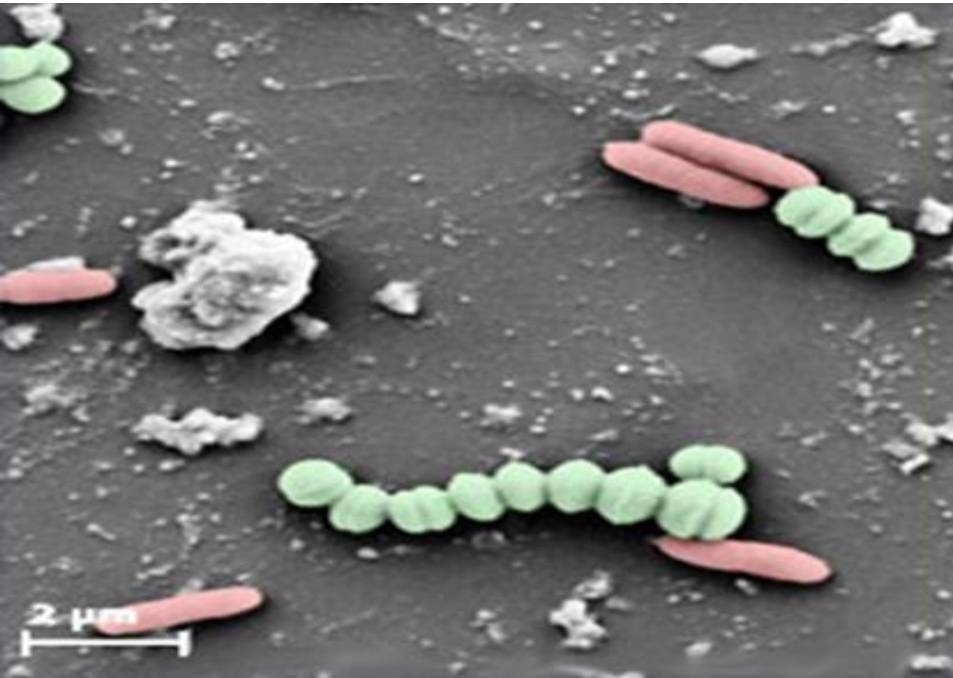
Adhesión
inicial
reversible
(Colonización)

Monocapa
adherida.
Adherencia
irreversible.

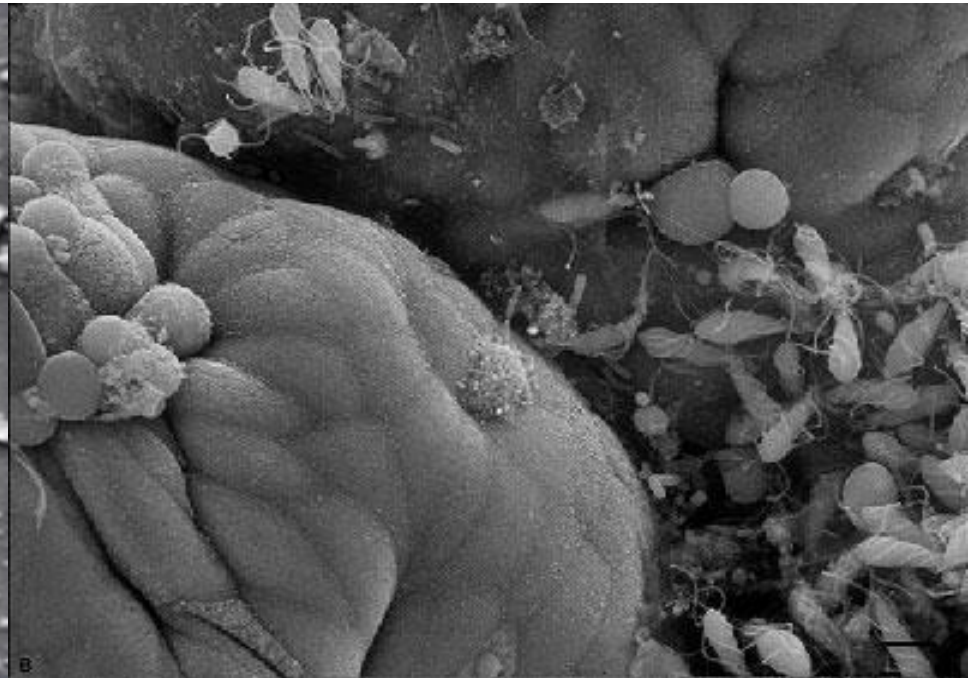
Formación de
microcolonias
y Agregación.

Diferenciación a "biofilm"
maduro. Formación
matriz. Comunicación
célula-a-célula.

Las biopelículas pueden estar constituidas por una o por varias especies y pueden ser benignas en su interacción con el huésped



Biofilm en la orofaringe



Biofilm en el intestino

Ejemplo: la flora normal bacteriana

La flora normal o comensal o microbiota

- En los sitios anatómicos donde residen representan un mecanismo de defensa.
- Pueden limitar la colonización por bacterias patógenas.
- Cuando se desplazan desde sus sitios anatómicos e invaden sitios estériles pueden causar infección.

FLORA NORMAL

O

Endógena

PIEL y Conjuntiva

Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus aureus
Micrococcus luteus
Corynebacterium spp.

10^{5-6}

ORAL y Vías Aéreas superiores

Streptococcus spp.
(α y β hemolíticos)
Anaerobios
Staphylococcus spp.
Neisseria spp.
Corynebacterium sp
S. pneumoniae
(transitoria)
Haemophilus spp.
Mycoplasma spp.

10^{1-3}

10^9

10^2

10^{6-7}

10^{3-6}

10^{5-7}

10^3

10^{9-11}

UROGENITAL

Uretra

S. epidermidis
Enterococcus spp.
Corynebacterium spp

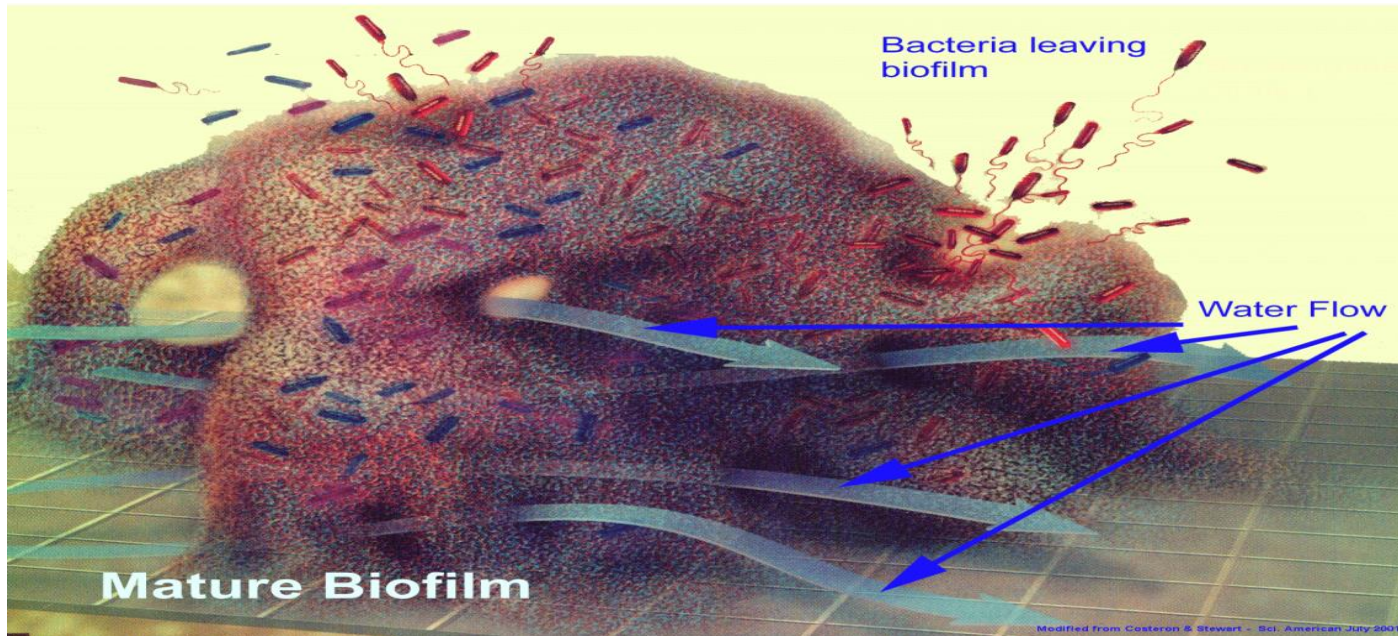
Vagina

Lactobacillus spp.
Peptostreptococcus spp
Streptococcus spp.
Bacteroides spp.

INTESTINO

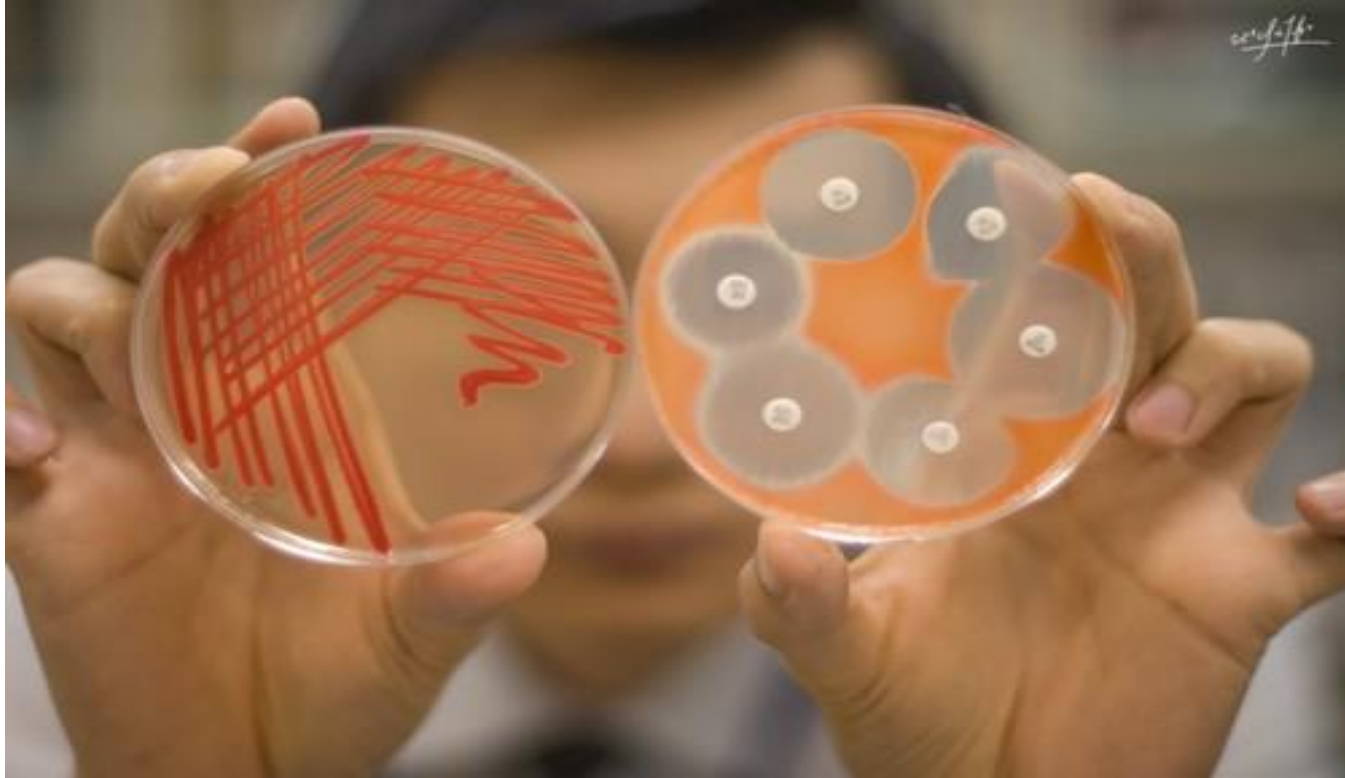
Streptococcus spp.
Lactobacillus spp.
Bacteroides spp.
Bifidobacterias
Eubacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium spp.

Las biopelículas como factor de cronicidad de la infección



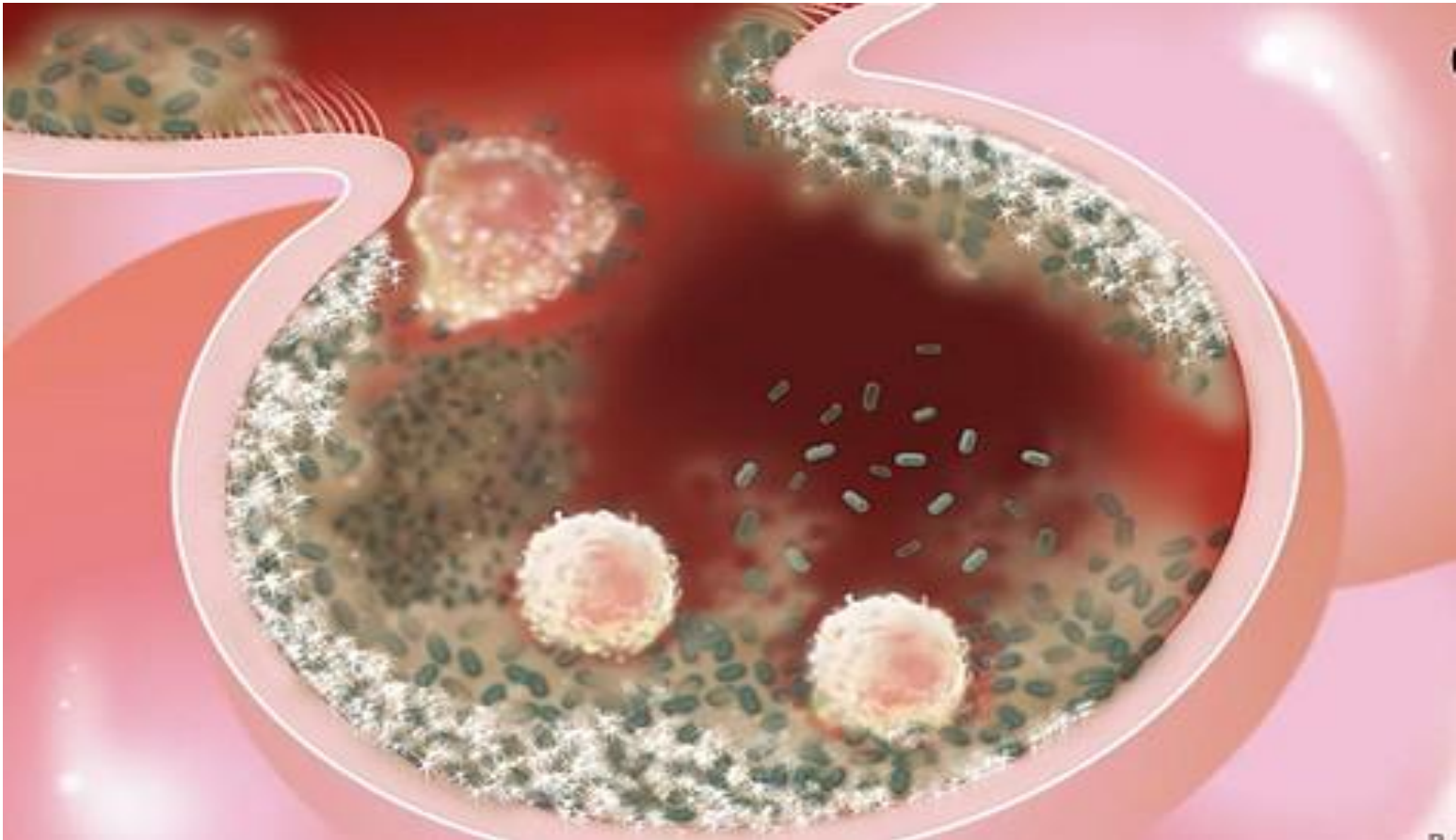
Algunas bacterias “escapan” de las biopelículas, lo cual da lugar a un nuevo ciclo de formación de biopelículas en otro sitio distante. **Ej.:** Infecciones pulmonares de *P. aeruginosa* en Pacientes con Fibrosis Quística.

Las biopelículas como mecanismo de resistencia a antibióticos



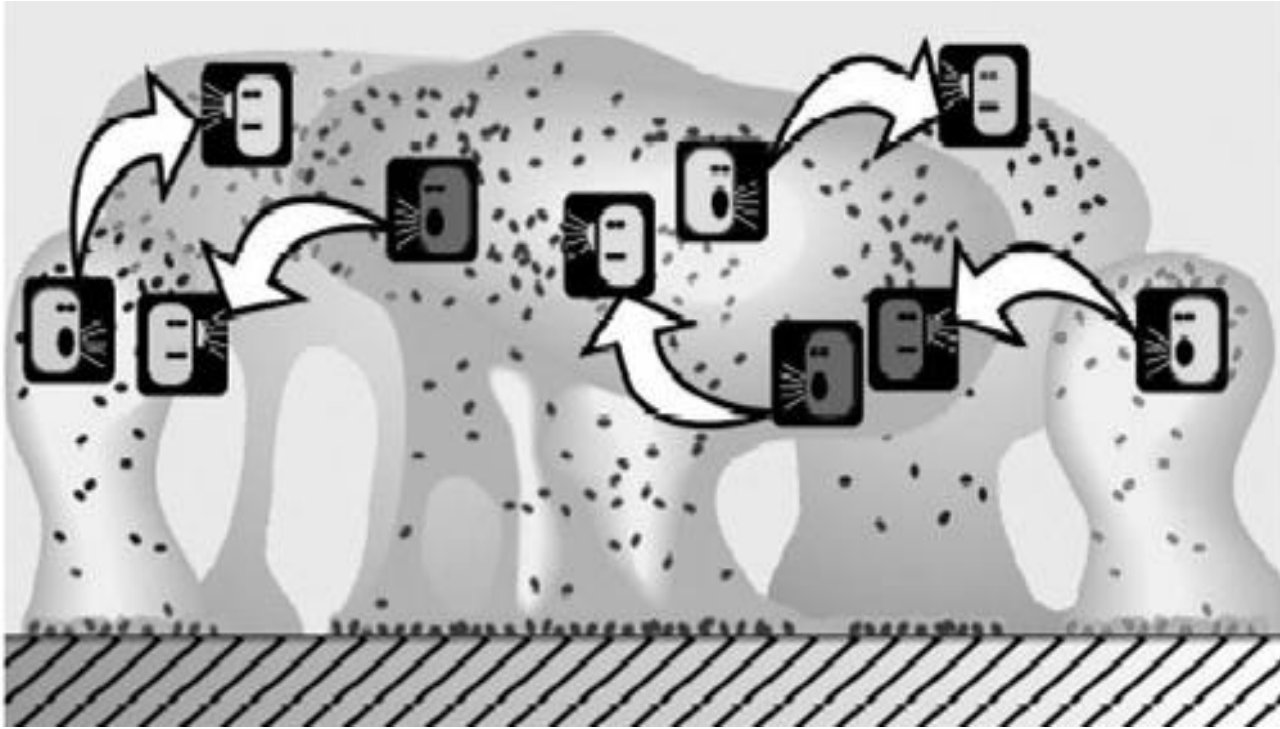
Las biopelículas protegen a las bacterias del efecto de los antibióticos.

Las biopelículas ayudan en la evasión a la respuesta inmune



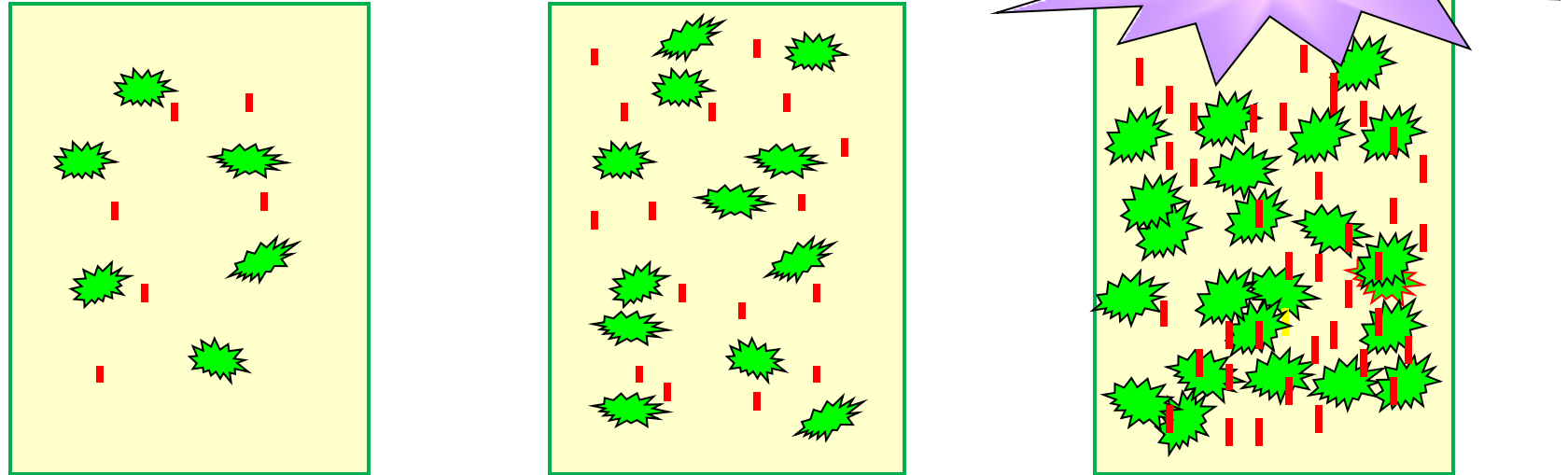
Los neutrófilos no pueden penetrar las biopelículas.

Las biopelículas se forman gracias a la comunicación entre bacterias.



El “quorum sensing” o autoinducción es un mecanismo de control de la expresión genética dependiente de la densidad celular.

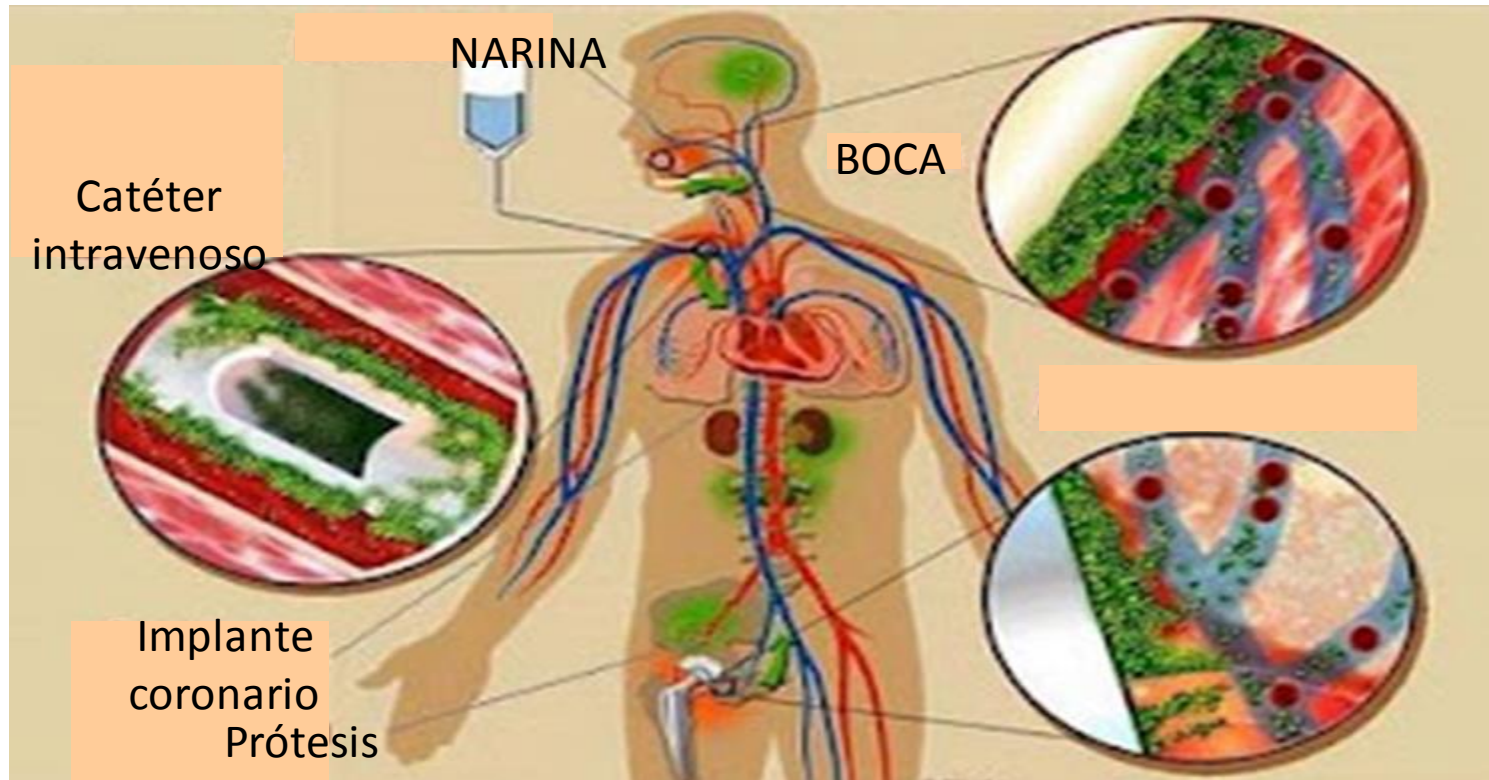
Cómo opera el sistema de “quorum sensing” o autoinducción



Las bacterias liberan a su entorno moléculas difusibles o autoinductores, que a medida que la población crece se acumulan en el exterior. Al alcanzarse la concentración umbral del autoinductor, se modifica la expresión de determinados genes (ej. genes del exopolisacárido de la biopelícula).

┃ Autoinductor ★ Bacteria

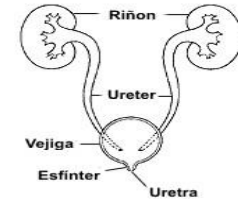
Infecciones asociadas a biopelículas



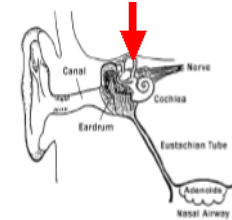
Más del 60 % de las infecciones microbianas son causadas por la producción de biopelículas

Infecciones asociadas a biopelículas

Infección urinaria recurrente: *E. coli* uropatógena



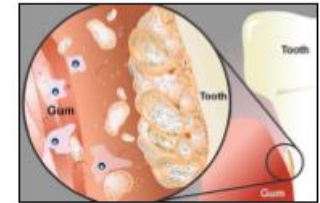
Infección oído medio: *H. influenzae*



Infección pulmonar (fibrosis quística): *P. aeruginosa*



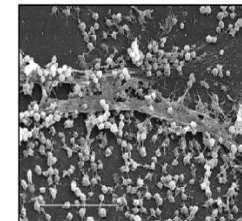
Infección dientes y encías: *Streptococcus* spp,
Fusobacterium spp, *Porphyromonas* spp



Infección ósea: *S. aureus*

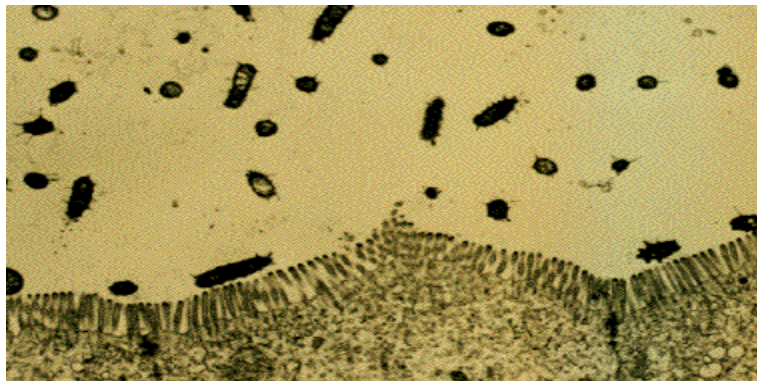
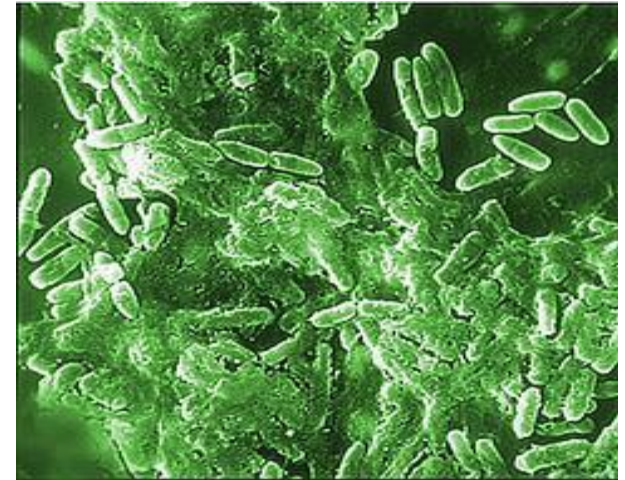


Infección asociada a dispositivos implantados y endocarditis:
S. aureus, *Staphylococcus* coagulasa negativos



Resumen...Funciones de las adhesinas

- Adherencia a tejidos
- Adherencia a superficies inertes
- Formación de biopelículas
- Agregación bacteriana
- Invasión celular
- Movimiento (twitching)



Algunas adhesinas son altamente específicas y antigénicas



Son atractivas candidatas a vacunas porque son esenciales para que ocurra la infección y se ubican en la superficie, lo que las hace muy accesibles para los anticuerpos.

Bibliografía recomendada

- Microbiología Médica de Murray y col. 2016. Capítulos 12 y 14.
- Bacteriología Médica de Sordelli y col. 2006. Capítulos 5 y 6.

Consultas: ccerquetti@yahoo.com.ar

**UNIVERSIDAD de BUENOS AIRES
FACULTAD de MEDICINA**



**Departamento de Microbiología, Parasitología e
Inmunología**

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. Acerca de la adherencia bacteriana:

- a) La adherencia es imprescindible para que se produzca la infección.
- b) Sin adherencia bacteriana no se produce la colonización de los tejidos.
- c) Una bacteria que no se adhiere difícilmente puede invadir a la célula eucariota.
- d) La adherencia bacteriana se produce mediante adhesinas que pueden ser fímbricas o afímbricas.
- e) Las adhesinas bacterianas son proteínas que reconocen hidratos de carbono del huésped.
- f) Las fimbrias son elementos indispensables para la vida de las bacterias.
- g) Algunas adhesinas son altamente específicas y antigénicas.
- h) En las bacterias gramnegativas, muchas de las adhesinas (fímbricas y afímbricas) están relacionadas con la membrana externa.
- i) En las bacterias grampositivas las adhesinas se asocian principalmente con la pared.
- j) Las adhesinas sólo se expresan durante el estadio temprano de la infección.

2. Respecto de la adherencia bacteriana y las estructuras que intervienen en el proceso:

- a) Las adhesinas fímbricas y afímbricas son las principales estructuras relacionadas con la adherencia bacteriana, pero no las únicas.
- b) Tanto las adhesinas fímbricas como afímbricas son proteínas que reconocen azúcares.
- c) En algunos casos, la cápsula bacteriana cumple la función de adhesina.
- d) En general, el LPS es una estructura de adherencia de las bacterias gramnegativas.
- e) La hialuronidasa es una molécula que “colabora” con la adherencia bacteriana.
- f) La IgA proteasa secretada por algunas bacterias “colabora” con la adherencia a los tejidos.
- g) El flagelo es una estructura que “colabora” con la adherencia bacteriana.
- h) Aunque carezca de adhesinas, una bacteria puede adherirse a los tejidos mediante la IgA proteasa o el flagelo.

- i) Las bacterias inmóviles (sin flagelo) no se pueden adherir.
- j) Algunas adhesinas están involucradas en el movimiento bacteriano._

3. En relación a las adhesinas bacterianas:

- a) Participan en la formación de biopelículas.
- b) Pueden inducir la respuesta del sistema inmune.
- c) Participan en la adhesión del microorganismo a los diferentes tejidos.
- d) Pueden mediar la adherencia de la bacteria a superficies inertes.
- e) En algunas bacterias, participan del fenómeno de *twitching*.
- f) Están distribuidas uniformemente en la superficie bacteriana para asegurar la máxima adherencia.
- g) Son estructuras constitutivas.
- h) Le confieren a las bacterias especificidad de especie y especificidad de tejido.
- i) Pueden favorecer la agregación bacteriana.
- j) Participan en la producción de daño, así como en la invasión de las células del huésped.

4. Respecto de las adhesinas y la patogenia bacteriana:

- a) Las adhesinas pueden tener especificidad de tejido.
- b) Las adhesinas pueden ser específicas de una especie bacteriana.
- c) Algunas adhesinas de *Bordetella pertussis* le confieren tropismo por el epitelio respiratorio ciliado.
- d) *Staphylococcus aureus* rara vez produce infecciones asociadas a biopelículas.
- e) En *Escherichia coli* uropatógena las fimbrias tipo IV le permiten ascender desde vejiga a riñón.
- f) Las fimbrias tipo 1 y P de *E. coli* uropatógena se unen a los mismos azúcares en diferentes tejidos.
- g) Las fimbrias P en *E. coli* uropatógena están asociadas a la capacidad del patógeno para generar pielonefritis.
- h) La presencia de las fimbrias P de *E. coli* uropatógena es indispensable para el desarrollo de la cistitis.
- i) *Streptococcus pyogenes* puede adherirse mediante su cápsula de ácido hialurónico.

5. Acerca del fenómeno de la adherencia y las adhesinas bacterianas:

- a) Existe especificidad entre las adhesinas y las moléculas del huésped.
- b) La ausencia de una adhesina puede determinar la menor virulencia de la bacteria.
- c) La presencia de adhesinas fímbricas determina la ausencia de adhesinas afímbricas.
- d) La localización de las adhesinas afímbricas sobre la superficie bacteriana puede no ser homogénea.
- e) La expresión de fimbrias tipo IV está relacionada con el movimiento flagelar.
- f) Las adhesinas fímbricas se ensamblan sobre la membrana externa de las bacterias Gram negativas.
- g) Las adhesinas pueden estar sometidas a cambio de fase.
- h) Las adhesinas pueden sufrir variación antigénica.
- i) Las fimbrias son estructuras de las bacterias que se expresan a lo largo de todo el proceso infeccioso.
- j) Los receptores a los que se adhieren las fimbrias se encuentran en todos los tejidos del huésped.

6. Respecto del cambio de fase y la variación antigénica de las adhesinas bacterianas:

- a) Son eventos autoexcluyentes, no pueden ocurrir simultáneamente en una especie bacteriana dada.
- b) Estas modificaciones ocurren en forma sincrónica en una determinada población bacteriana.
- c) Ambos eventos tienen como efecto final la evasión a la respuesta inmune.
- d) Estos dos mecanismos permiten que las bacterias modifiquen la especificidad del tejido que infectan.
- e) Una bacteria puede pasar de la fase fimbriada a la no fimbriada.
- f) El cambio de fase es independiente de la presión selectiva.
- g) La variación antigénica le confiere a la bacteria la capacidad de reconocer nuevos receptores.
- h) Una adhesina puede sufrir cambios en su composición aminoacídica.
- i) Mediante cambio de fase, las adhesinas fímbricas pueden cambiar a afímbricas.
- j) Ambos fenómenos pueden ocurrir en otros factores involucrados en la patogenia bacteriana, como ser la cápsula.

7. Acerca de las biopelículas bacterianas:

- a) Son el resultado de la comunicación entre bacterias de igual o diferentes especies.
- b) La arquitectura de su matriz es sólida.
- c) La composición del exopolisacárido es común a todas las especies patógenas.
- d) Pueden ser determinantes en la generación de infecciones crónicas.
- e) Favorecen la persistencia de la bacteria sobre superficies inanimadas en el ambiente.
- f) Favorecen las infecciones asociadas a catéteres, prótesis, etc.
- g) La población bacteriana dentro de la biopelícula es funcionalmente homogénea.
- h) Una biopelícula madura puede diseminar bacterias en su forma planctónica.
- i) La concentración de nutrientes y oxígeno tanto en su interior como en la superficie, es homogénea.
- j) Su formación está íntimamente relacionada con el mecanismo de autoinducción o *quorum sensing*.
- k) En determinados sitios anatómicos cumplen un rol benéfico.

8. En referencia a las biopelículas:

- a) Son muy poco frecuentes en bacterias gramnegativas.
- b) Pueden estar compuestas por agua y ADN extracelular bacteriano, entre otros componentes.
- c) En algunos casos pueden tener un papel protector beneficioso para el huésped.
- d) Están compuestas por exopolisacáridos, entre otros componentes.
- e) Les permite a las bacterias sobrevivir en ambientes hostiles.
- f) La microbiota normal de la vejiga puede ser considerada como un ejemplo de biopelícula.
- g) Interfieren con la acción de los antimicrobianos.
- h) Las infecciones por bacterias que forman biopelículas son poco frecuentes.
- i) Se consideran un mecanismo de evasión de la respuesta inmune.
- j) Las infecciones asociadas a biopelículas son siempre agudas.

9. Respecto del sistema de autoinducción o “*quorum sensing*”:

- a) Las bacterias liberan a su entorno moléculas difusibles o autoinductoras.
- b) Las moléculas autoinductoras pueden ser polipéptidos.
- c) Los autoinductores permiten la comunicación entre bacterias.
- d) La concentración del autoinductor disminuye en el sitio de infección, cuando aumenta la densidad bacteriana.
- e) Las bacterias censan los autoinductores de su entorno.
- f) Cuando se alcanza la concentración umbral del autoinductor, se modifica la expresión de determinados genes.
- g) Este mecanismo permite la expresión de genes dependientes de la densidad bacteriana.
- h) Es un mecanismo intracelular de señalización, propio de bacterias grampositivas.
- i) La activación del mecanismo de *quorum sensing* no modifica la capacidad de la bacteria para generar daño.
- j) El *quorum sensing* participa en la formación de biopelículas.
- k) El *quorum sensing* regula la expresión de toxinas bacterianas.
- l) La producción de cápsula puede estar determinada por el censo de autoinductores.