



**Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.**

Bacterias gram-negativas:

Géneros: *Neisseria*, *Haemophilus*, *Bordetella* y *Bacteroides*

Objetivo: Interiorizarnos en las diferentes estrategias de estos bacilos gram-negativos para causar las diversas patologías

<https://www.facebook.com/groups/microlfmedubaoficial/>

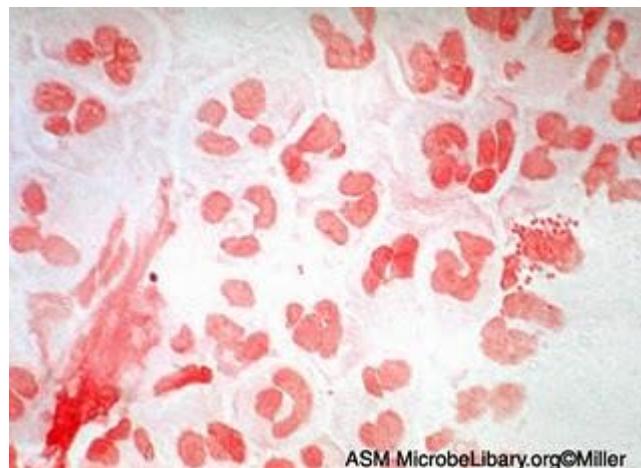
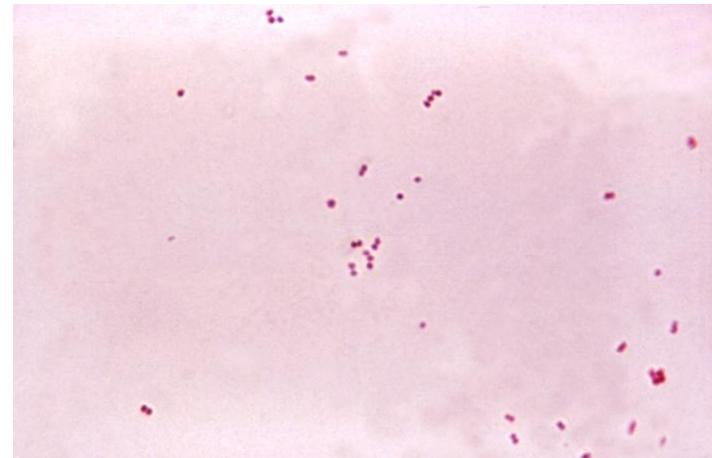
Género *Neisseria*

- **Patógenos**
- ***Neisseria meningitidis.***
- ***Neisseria gonorrhoeae.***

Otras especies:

1. ***Neisseria sicca***
2. ***Neisseria mucosa***
3. ***Neisseria subflava*: biovariedades *Neisseria flava*, *Neisseria subflava*,**
4. ***Neisseria perflava***
5. ***Neisseria canis* (perros)**
6. ***Neisseria lactamica***
7. ***Neisseria flavescens***
8. ***Neisseria cinerea***
9. ***Neisseria elongata***
10. ***Neisseria dentrificans***

Diplococcus gram-negativos



Neisseria meningitidis

***N. gonorrhoeae* intra y extra neutrófilos**

Unico nicho ecológico: el Hombre

Neisseria meningitidis

Nicho ecológico: aparato respiratorio alto (oro y nasofaringe); estado de portación.

Reservorio: individuos portadores sanos e individuos enfermos.

Causa meningitis y sepsis principalmente en niños.

Neisseria gonorrhoeae

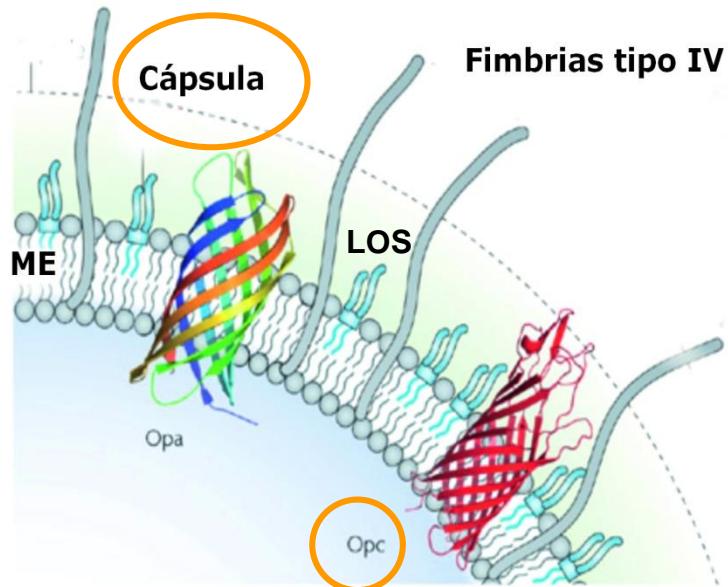
Nicho ecológico: principalmente aparato genito-urinario. Fauces. También puede colonizar recto y la conjuntiva.

Reservorio individuos infectados sintomáticos y asintomáticos.

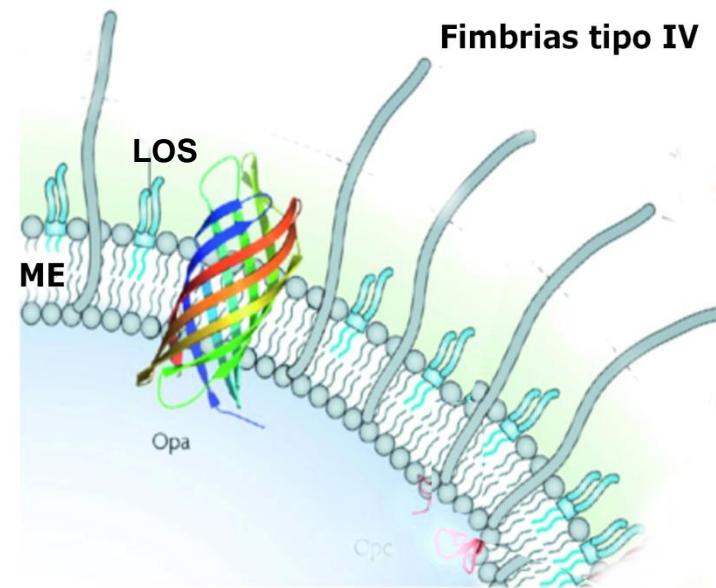
Causa gonorrea y sus complicaciones.

Diferencias estructurales

N. meningitidis



N. gonorrhoeae



ME: membrana externa

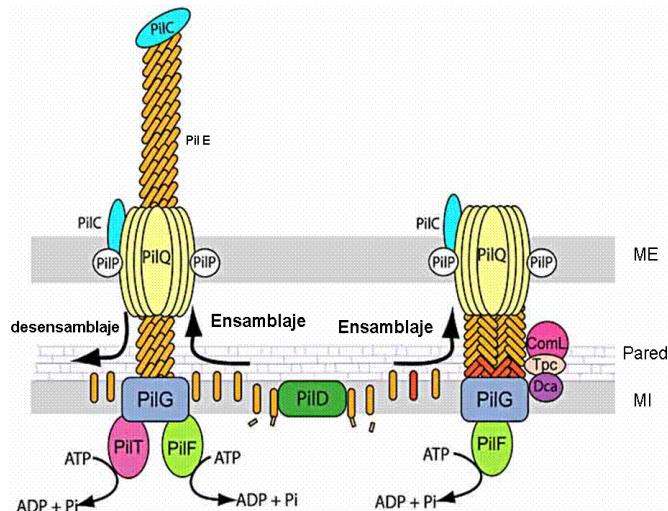
Opa y OpC: proteínas de membrana externa (OMP)

LOS: Lipooligosacaridos

Nature Reviews | Microbiology

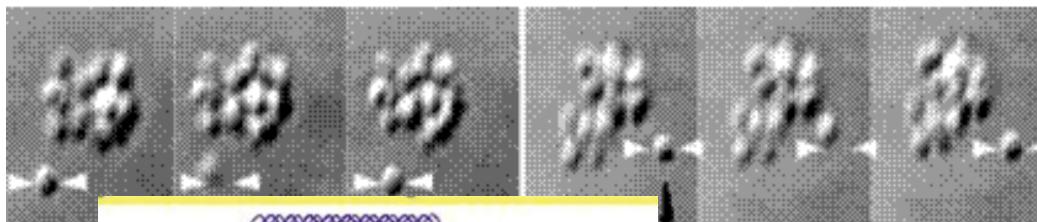
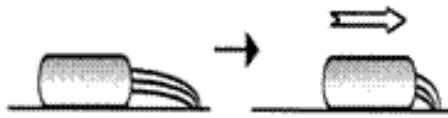
COLONIZACIÓN: ADHERENCIA

Adhesina de *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* Fimbria tipo 4



Adhesina

Especificidad de nicho. Pato-adaptación.



Motilidad por desplazamiento



ADN se une al vástago

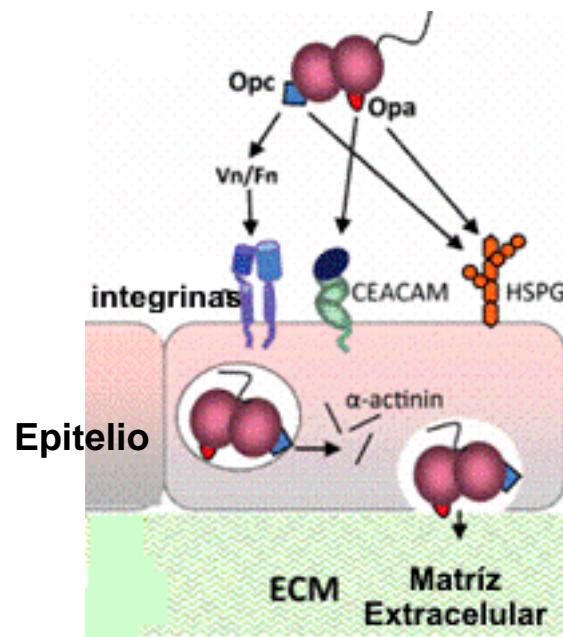
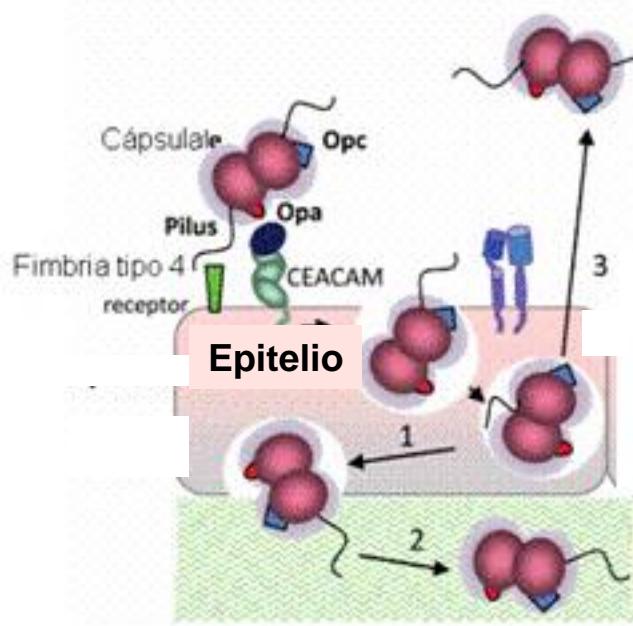
Ensamblaje/desensamblaje

Transporte de fragmentos de ADN.

COLONIZACIÓN: ADHERENCIA- INTERNALIZACION DE EPITELIOS

N. meningitidis, Adhesinas-invasinas, Opa y Opc (OMP)

N. gonorrhoeae, Adhesinas-invasinas, Opa .

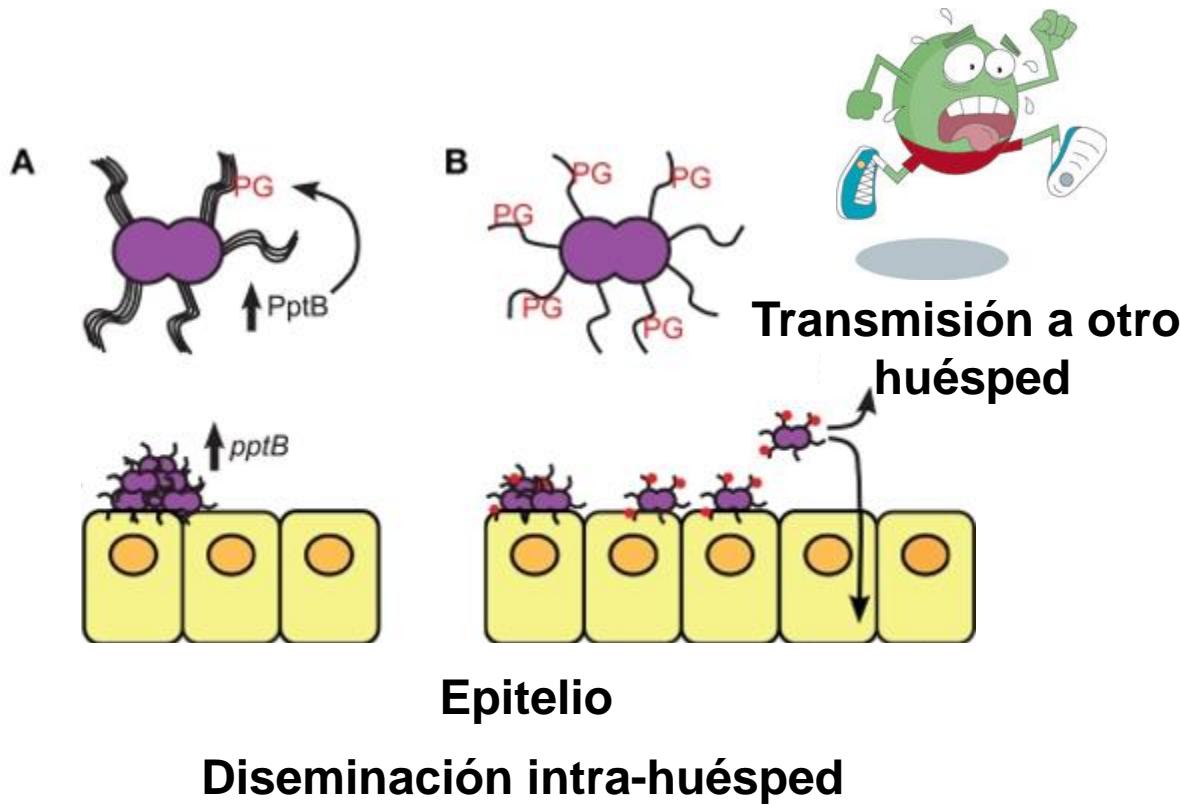


Existen otras adhesinas con menor rol en la colonización:

Figura animada en <http://www.clinsci.org/cs/118/0547/cs1180547add.htm>

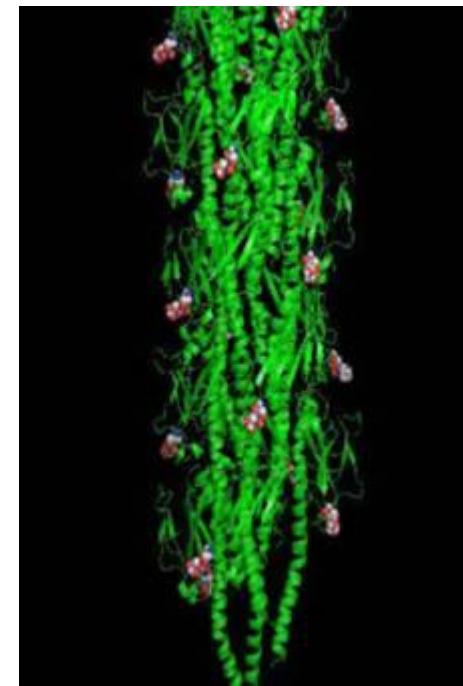
Capsuladas y no Capsuladas

Transmisión

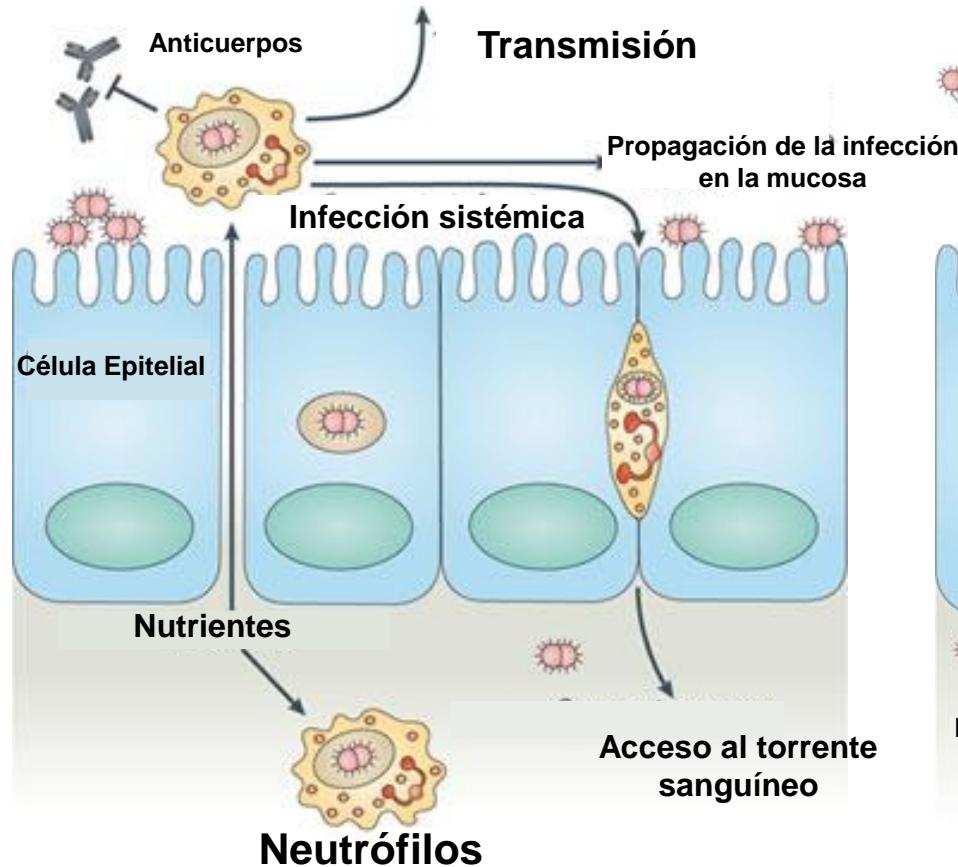
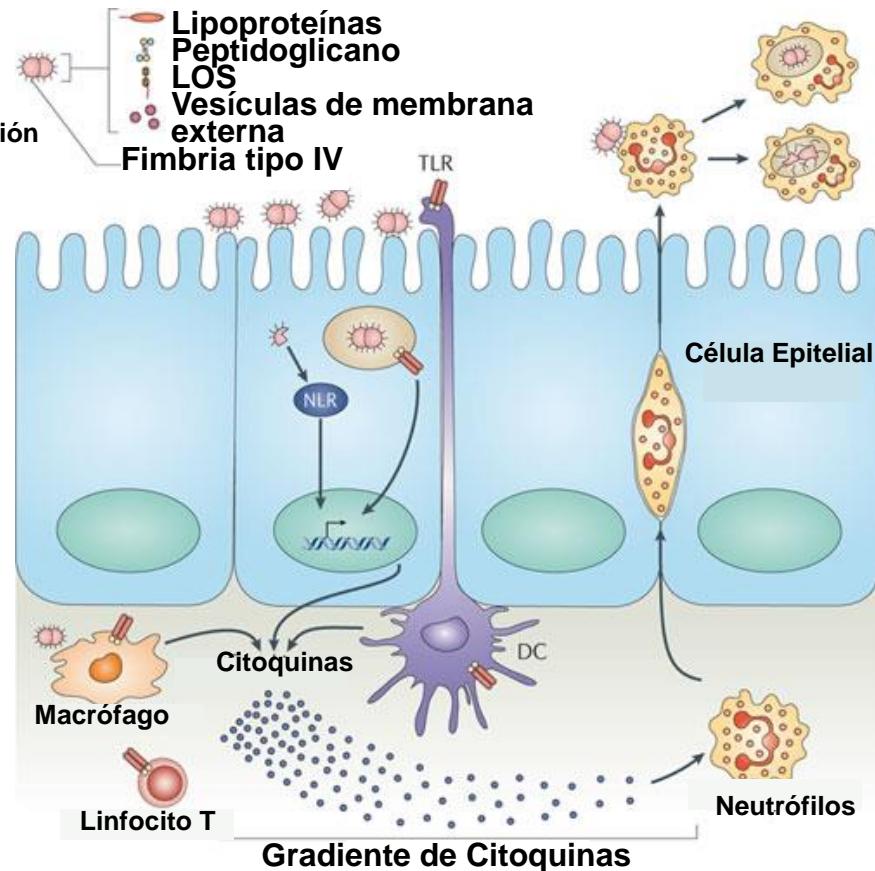


PG: fosfoglicerol

Modificación en contacto con el huésped



Verde: pilina,
rojo visualización de
fosfoglicerol en su superficie

A**B**

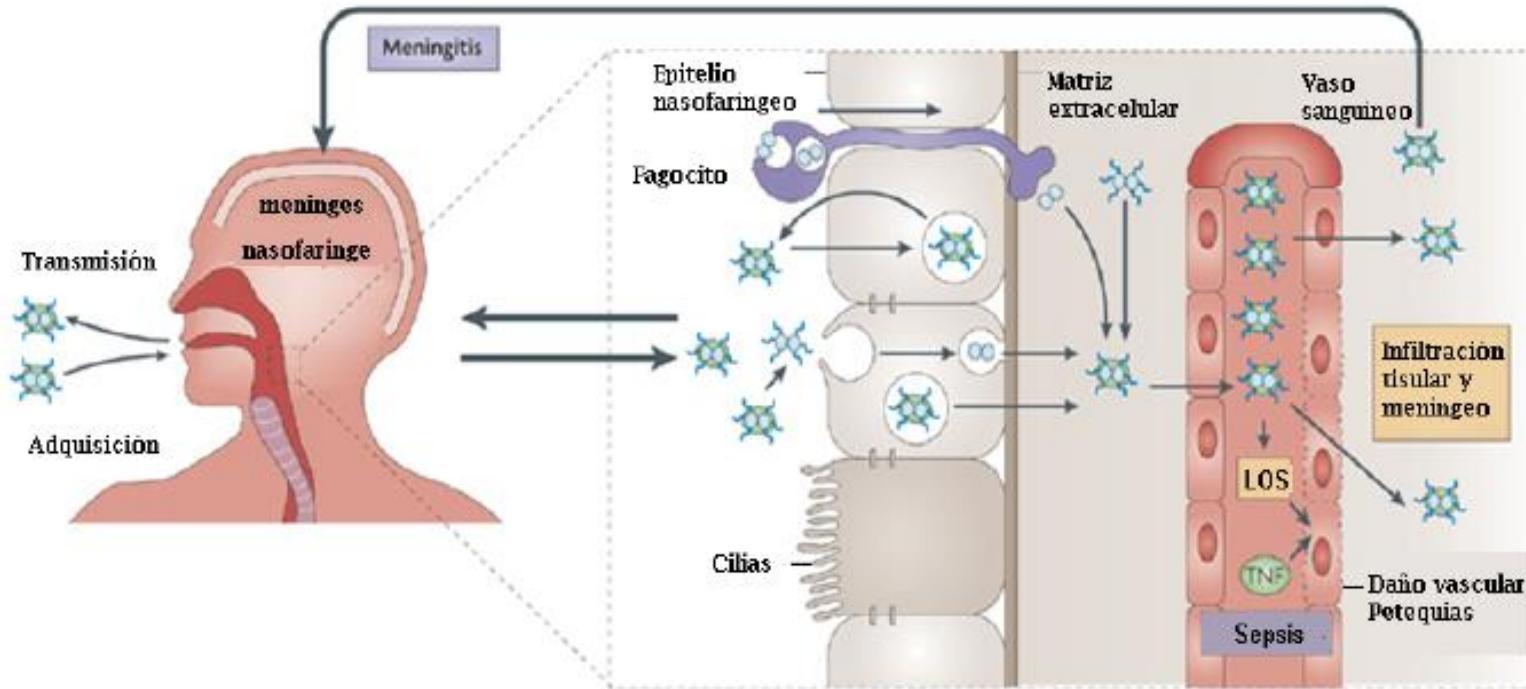
Nature Reviews | Microbiology

Nature Reviews | Microbiology

LOS, peptidoglicano, lipoproteínas o las vesículas de membrana externa estimulan NLR y TLR en las células epiteliales e inmunes (DC, macrófagos, linfocitos T). Como resultados: gradientes de citoquinas pro-infiamatorias (IL-6, IL-8, IL-1 β , interferón- γ y IL-17). Las citoquinas reclutan neutrófilos e inducen su migración a través del epitelio y ellos unen y fagocitan las bacterias.

Diseminación y Daño

Neisseria meningitidis



Nature, Review, Microbiology

Una vez en el torrente sanguíneo, la bacteria posee la habilidad de sobrevivir y replicarse, siendo dicha habilidad el primer factor en la patofisiología de las infecciones invasivas que causa. La sobrevida en esta etapa de la infección depende principalmente de la cápsula que protege contra la acción del complemento. En tal protección colaboran los LOS “sialinados”. La bacteria puede multiplicarse en el torrente sanguíneo gracias a los sistemas de quelación de hierro que posee, estos le permiten adquirir el ión férrico del huésped. La sobrevida en el torrente sanguíneo le permite acceder al SNC y a las meninges.

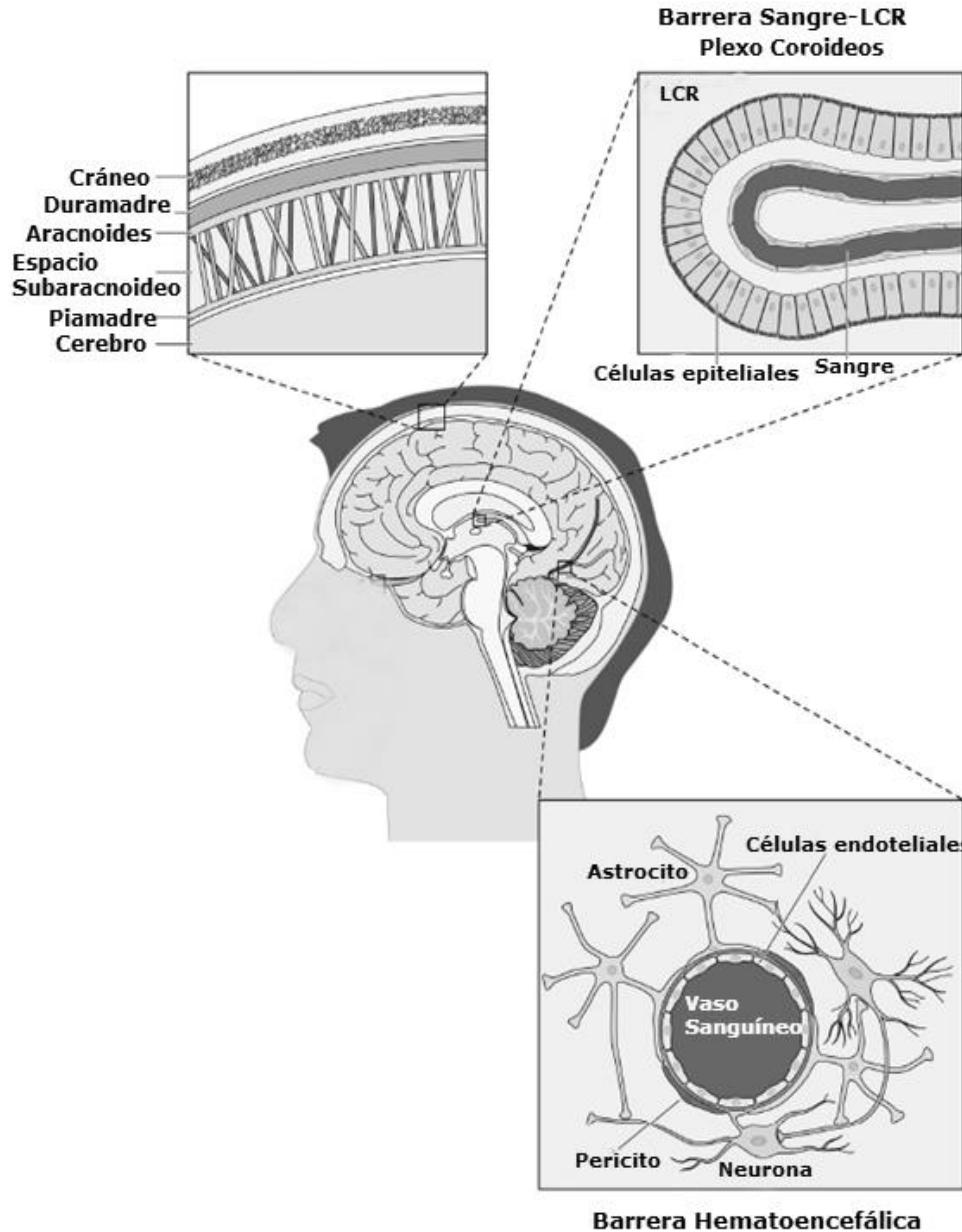
Portación o Invasión?????

Factores bacterianos propios de cada cepa

Factores del huésped: aquellos relacionados con la ausencia de una respuesta inmune eficiente como déficit de un componente terminal del complemento (C5-C9), deficiencia de C3 o properdina, hipo/agammaglobulinemia, VIH/SIDA y asplenia anatómica o funcional

Meningitis

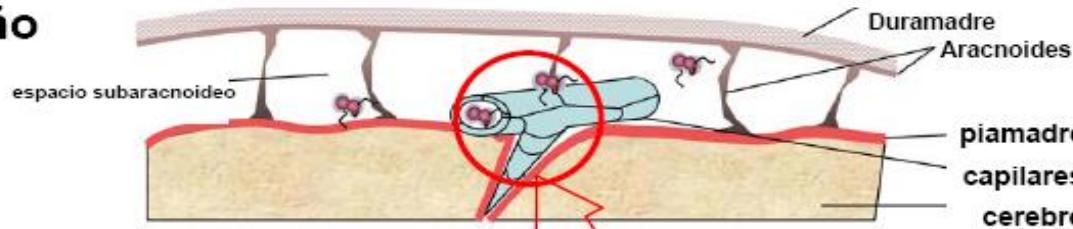
Barreras



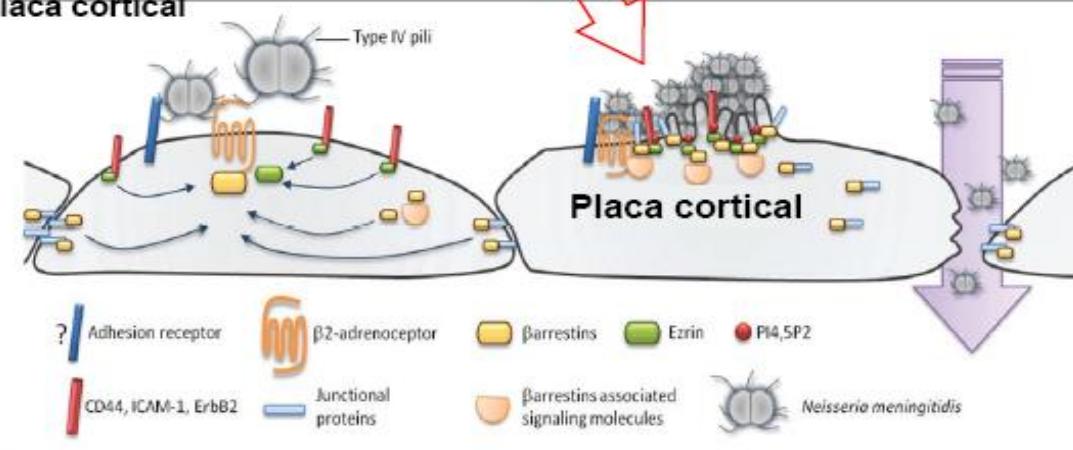
Células endoteliales están asociadas a una membrana basal, a pericitos y a una capa casi continua de astrositos, formando la unidad neuronal o barrera hematoencefálicas (BHE). Cuando los capilares se convierten en vénulas, las células endoteliales son separadas progresivamente de la membrana basal por los espacios perivasculares de Virchow–Robin que están en contacto directo con LCR .

Meningitis

Daño



Neisseria meningitidis mediante la fimbria tipo IV se adhiere a las células del endotelio microvascular cerebral con posterior activación del $\beta 2$ -adenoreceptor conduciendo a la formación de la placa cortical



al. 2012

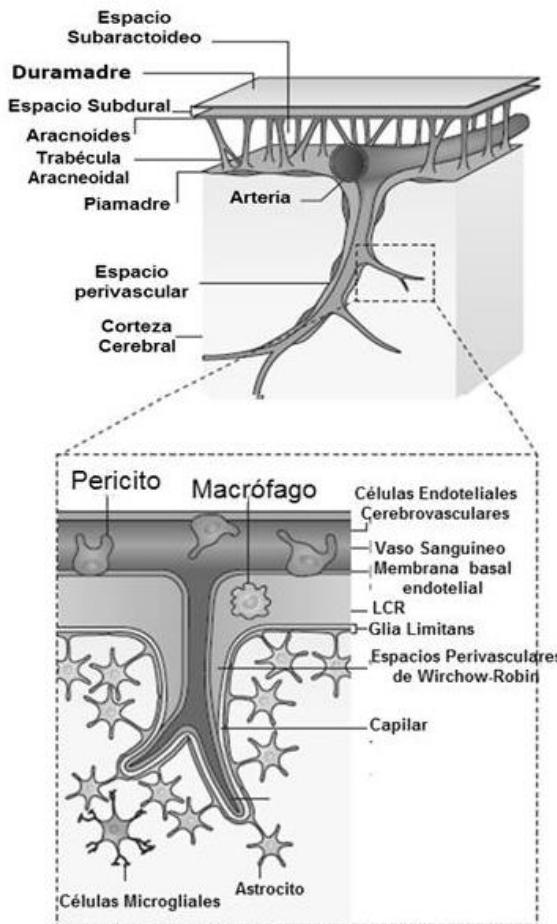
Coureuil et al. 2012

El segundo factor principal en la patofisiología de las infecciones invasivas por *N. meningitidis* es la interacción entre la bacteria y las células endoteliales microvasculares.

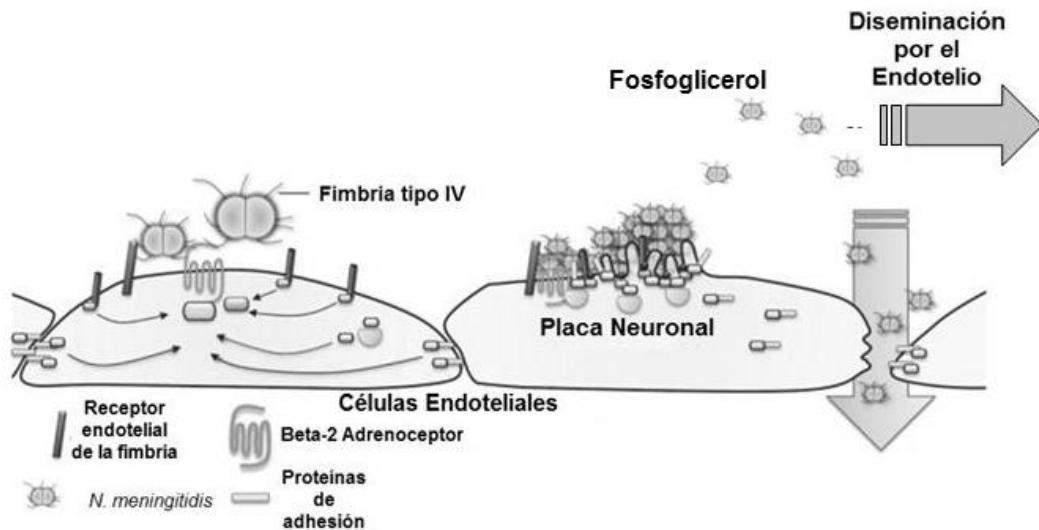
adrenoreceptor $\beta 2$ o receptor adrenérgico beta 2 (ADRB2): una clase de receptores asociados a la proteína G

Meningitis

A



B



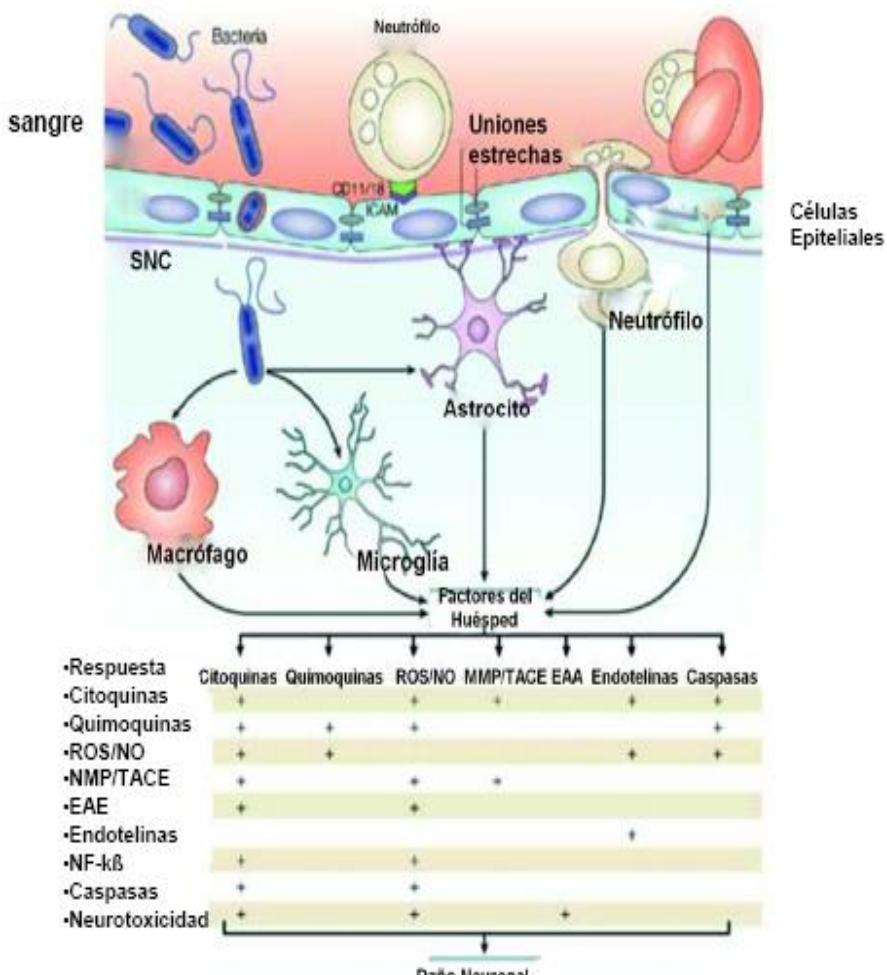
A. Meninges, Barrera Hemotoencefálica (células endoteliales, pericito, astrocito) y Espacio de Virchow-Robin. B. *N. meningitidis* formación de la placa neuronal sobre las células epiteliales y disrupción de las uniones estrechas.

Meningitis



Interacción de *N. meningitidis* con las células endoteliales del SNC

General para meningitis bacteriana



Nature Reviews | Neuroscience

TACE, tumour necrosis factor- (TNF α)-converting enzyme; EAA, excitatory amino acids.

Una vez que cruzan la BEH, las bacterias se multiplican rápidamente en el LCR. Las células microgliales, endoteliales, los astrocitos y los macrófagos residentes reaccionan frente a los patógenos liberando citoquinas inflamatorias (IL-1 β , TNF- α y IL-6) y quimioquinas. Los receptores TLR2 reconocen la porina PorB de los meningococos, los TLR-4 el LOS y los TLR9 el ADN bacteriano. Los fragmentos de la pared de *N. meningitidis* internalizados son reconocidos por los receptores NOD1 y NOD2. La liberación de citoquinas inflamatorias y quimioquinas aumenta la permeabilidad de la BHE y el influxo de polimorfonucleares al LCR. El aumento de la permeabilidad de la BHE es una de las causas del edema cerebral y del aumento de la presión intracranal.

Meningitis

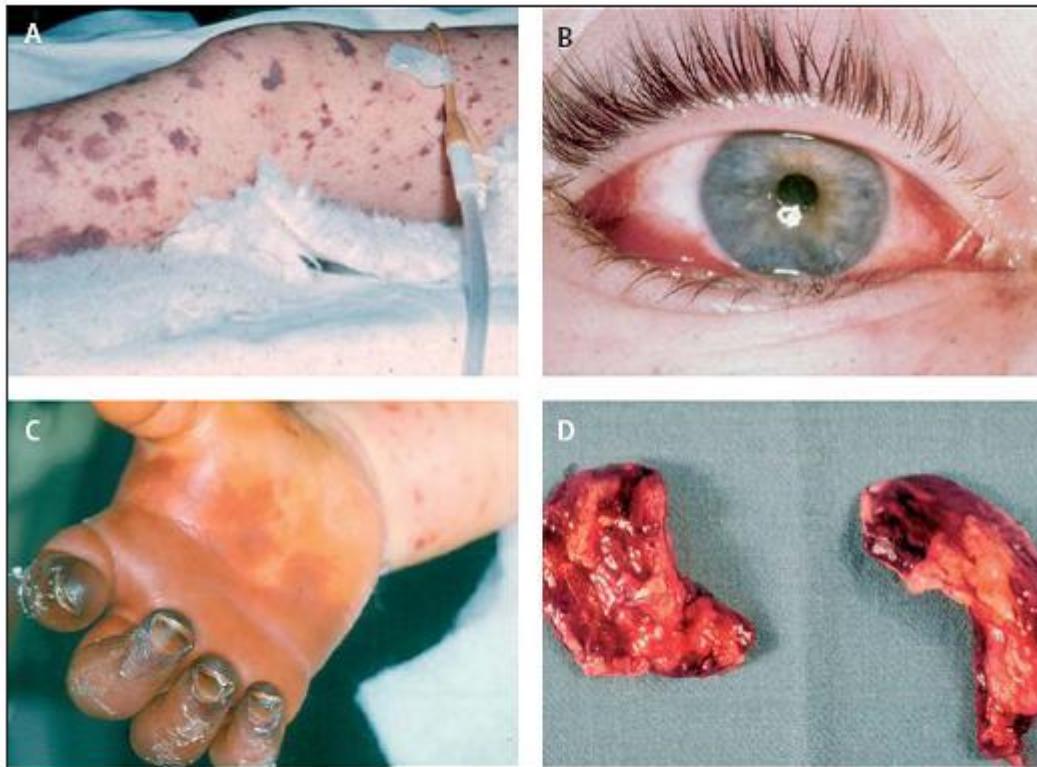
La injuria neuronal es el resultado de la acción de los radicales libres, de las metaloproteasas de la matriz extracelular (MMP), de las citoquinas y de los aminoácidos excitatorios, liberados por los neutrófilos, macrófagos y microglia, que conducen a la falla energética y muerte celular. Altas concentraciones en el LCR de IL-1 β , TNF α y TGF β 1 han sido asociadas con un mal pronóstico en niños con meningitis, y altas concentraciones de MMP9 como un marcador de secuelas neurológicas.

Meningococcemia

La bacteria también invade el espacio meníngeo, pero la presentación clínica es de sepsis y púrpura. El púrpura es la manifestación cutánea del efecto de la coagulación intravascular diseminada (CID) que se desencadena en la sepsis como resultado de la oclusión de los capilares y vénulas dermales por microtrombos. La sepsis meningocócica se desencadena principalmente con el reconocimiento del Lípido A (PAMP) por el receptor TLR-4 de las células inmunes y de las endoteliales.

Meningococcemia: La sepsis por meningoco o meningococcemia es el prototipo de la patología mediada por la endotoxiana bacteriana. La meningococcemia se caracteriza por una mayor magnitud de bacterias en sangre en comparación con la meningitis, junto con alta concentración de LOS en la circulación. La mayor densidad de bacterias en el torrente sanguíneo en esta patología depende tanto del genotipo y fenotipo de las cepas que favorece la supervivencia y multiplicación en el torrente sanguíneo, como así de los factores del huésped que facilitan la invasión. La bacteria se disemina a todos los tejidos y forma microcolonias en las células endoteliales de los capilares periféricos de manera semejante a la descripta en el SNC. Estas microcolonias son los focos de la sepsis.

Meningococcemia fulminante

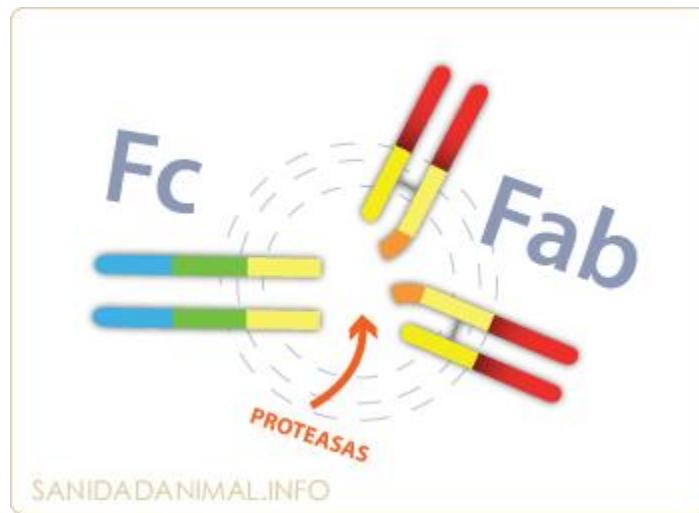


A: Petequias, manifestaciones cutáneas de la sepsis, B: hemorragia intraocular, C: trombosis y gangrena de un infante que sobrevivió a la sepsis, D: hemorragia adrenal durante la sepsis

El diagnóstico temprano es esencial para prevenir las complicaciones

EVASIÓN SISTEMA INMUNE

IgA proteasa



EVASION SISTEMA INMUNE

Cápsula

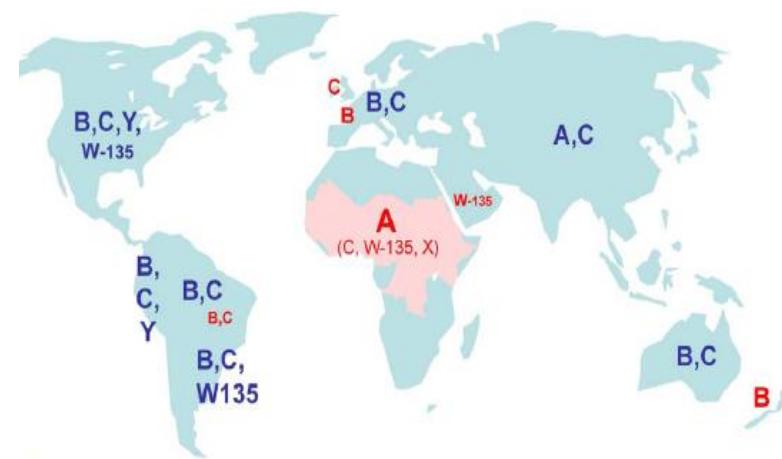
Supervivencia en torrente sanguíneo, resistencia a la lisis mediada por el complemento, inhibición de la fagocitosis.

5 serogrupos prevalentes A, B, C, W135, Y

Los serogrupos B, C, W135 e Y presentan ác. siálico en sus cápsulas.

El serogrupo menos antigénico es el B, su capsula es un homopolímero de ác. siálico con una estructura idéntica a NCAM (neural cell-adhesion molecule), componente crucial para la funcionalidad del SN central y periférico.

Serogrupo	Composición de la cápsula	Operon	Distribución		
A	Non-sialic acid capsule	Homopolymers of N-acetyl-D-mannosamine-1-P	($\alpha 1-6$)-linked- N-acetyl-D-mannosamine-1-phosphate	Gene operon: <i>mynA-mynD</i>	Africa Asia
B	Sialic acid capsule (β -N-acetyl-neurameric acid)	Homopolymers of sialic acid	($\alpha 2-8$)-linked- N-acetyl-neurameric acid		Mundial
C			Imita estructura humana Immunógeno Pobre		Mundial
W135			($\alpha 2-9$)-linked- N-acetyl-neurameric acid		
			Altamente immunógeno		
			($\alpha 2-6$)-linked- 6-D-Gal($\alpha 1-4$)- N-acetyl-neurameric acid		
Y		Heteropolymers of sialic acid-containing disaccharides	($\alpha 2-6$)-linked- 6-D-Glc($\alpha 1-4$)- N-acetyl-neurameric acid		



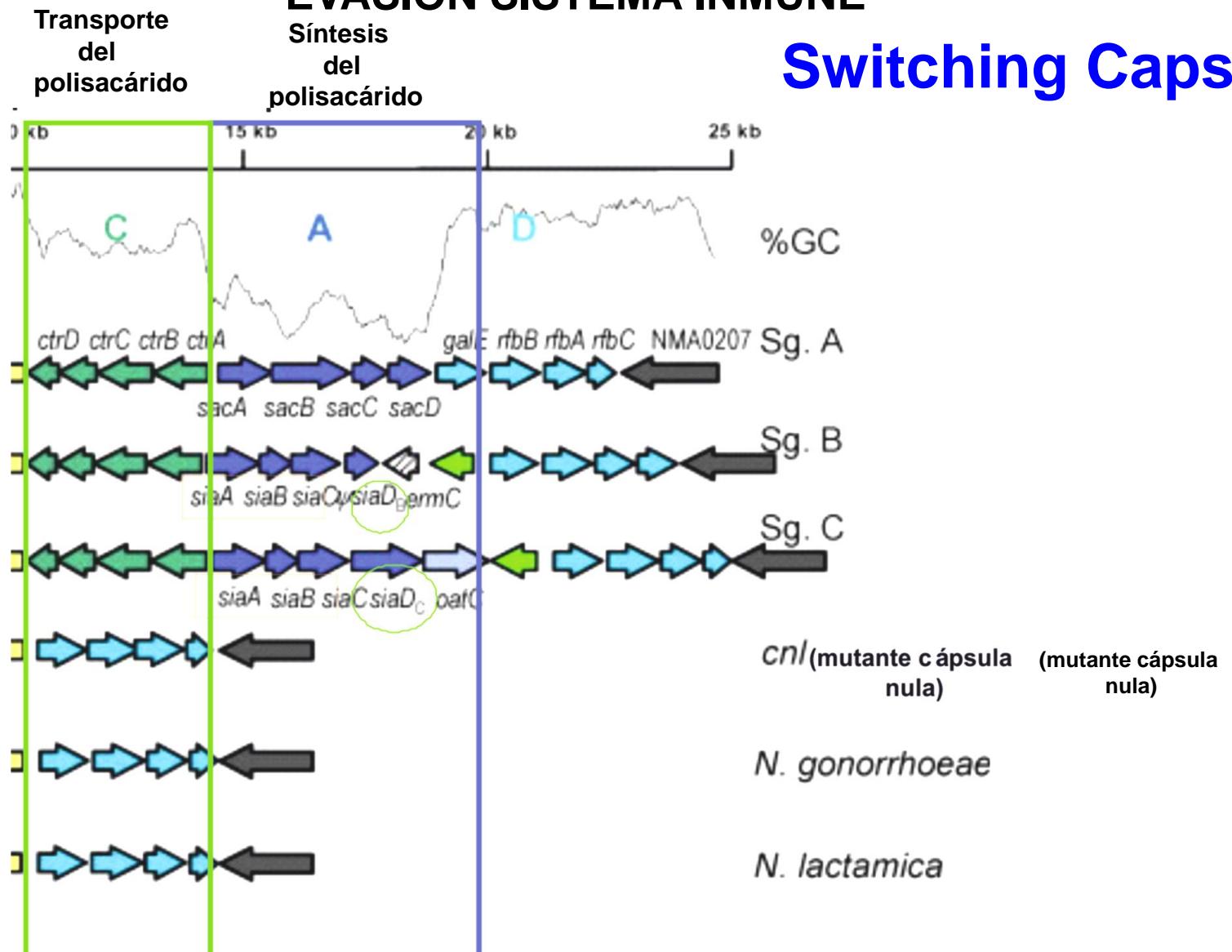
- Endemic serogroups
- Epidemic serogroups
- Sub-Saharan African meningitis belt

adapted from L. Harrison et al. 2009

Existe variación de fase de la cápsula. La variación de fase de la cápsula (expresión o no de la cápsula) permite adherencia íntima e internalización por lo menos en epitelio nasofaríngeo (colonización).

EVASIÓN SISTEMA INMUNE

Switching Capsular



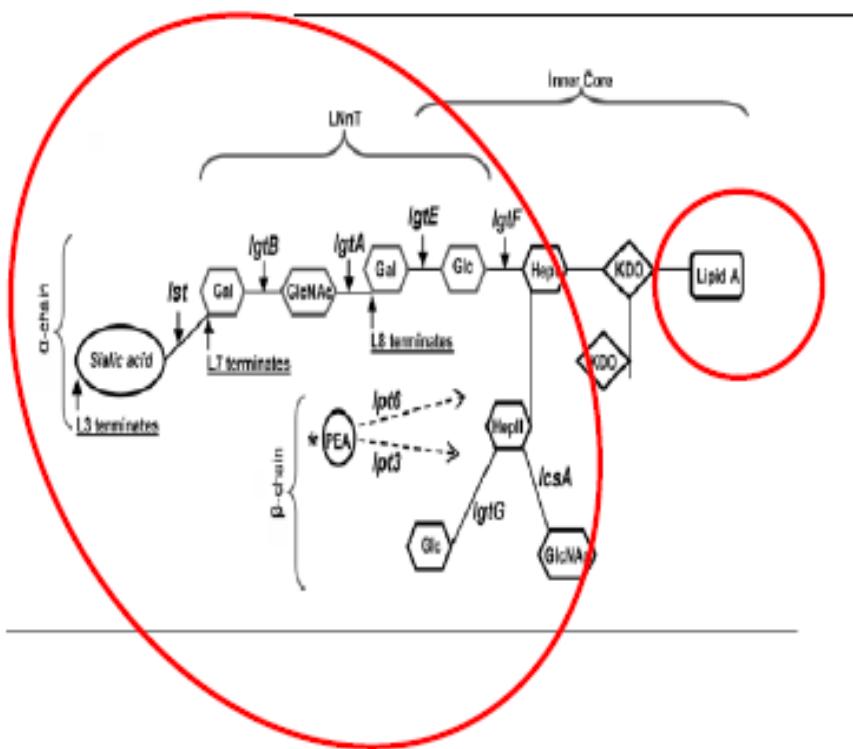
Como consecuencia, la presencia de anticuerpos naturales o inducidos por vacunas capsulares es inefectiva para controlar la diseminación del patógeno. Sg: serogrupo

EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Sialilación de LOS (lipooligosacárido)

La región LNnT es immunogénica. Se conocen 12 inmunotipos

LNnT es aceptor de ác. siálico. La incorporación del ác. siálico enmascara la antigenicidad de los LOS.



las especies patógenas del género *Neisseria* son capaces de “sialinar” (transferir una molécula de ácido siálico que toman del huésped) el residuo galactosa terminal de estos componentes de la membrana externa. Los LOS “sialinados” unen el factor H evitando la acción del complemento

EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNE

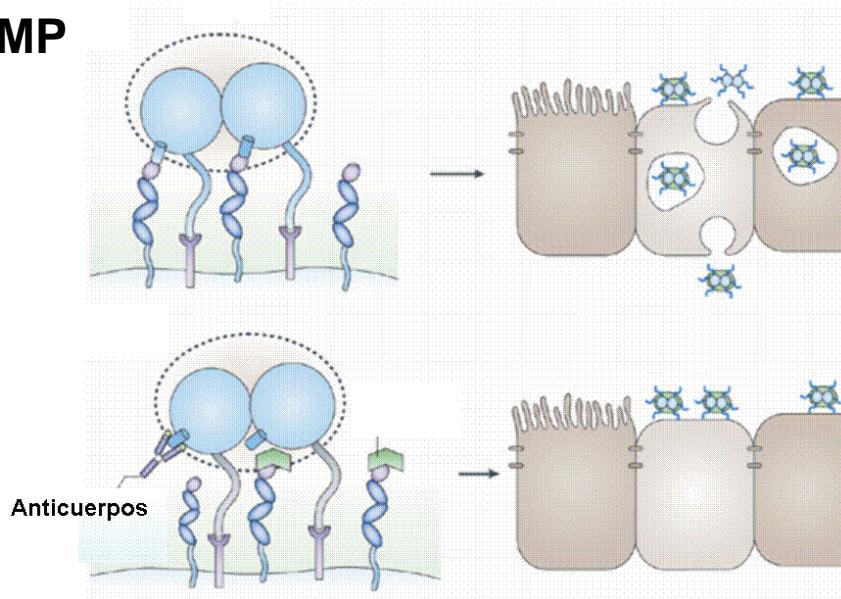
Variación Antigénica

Vástago de la fimbria

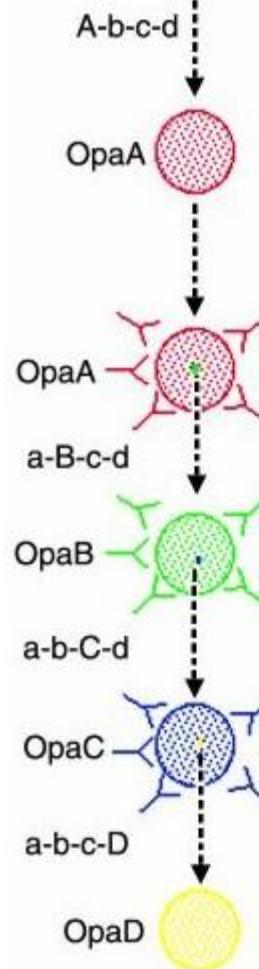
Opa

Opc

Otras OMP



Opa Variación de fase



Variación antigénica

a,b,c y d: locus de los diferentes genes *opa*

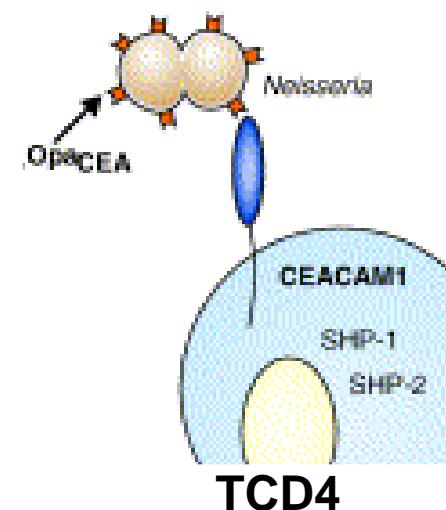
EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNE

OMP con múltiples funciones, entre ellas función de porinas (Por A y PorB) tienen afinidad por componentes inhibitorios del complemento aumentando la resistencia al ataque del complejo lítico, ayudando a la supervivencia de la bacteria en la sangre. Toda OMP realizan variación antigenica

(ej. PorA tiene afinidad por C4bp, C4-binding protein, inhibe la vía clásica y de las lectinas).

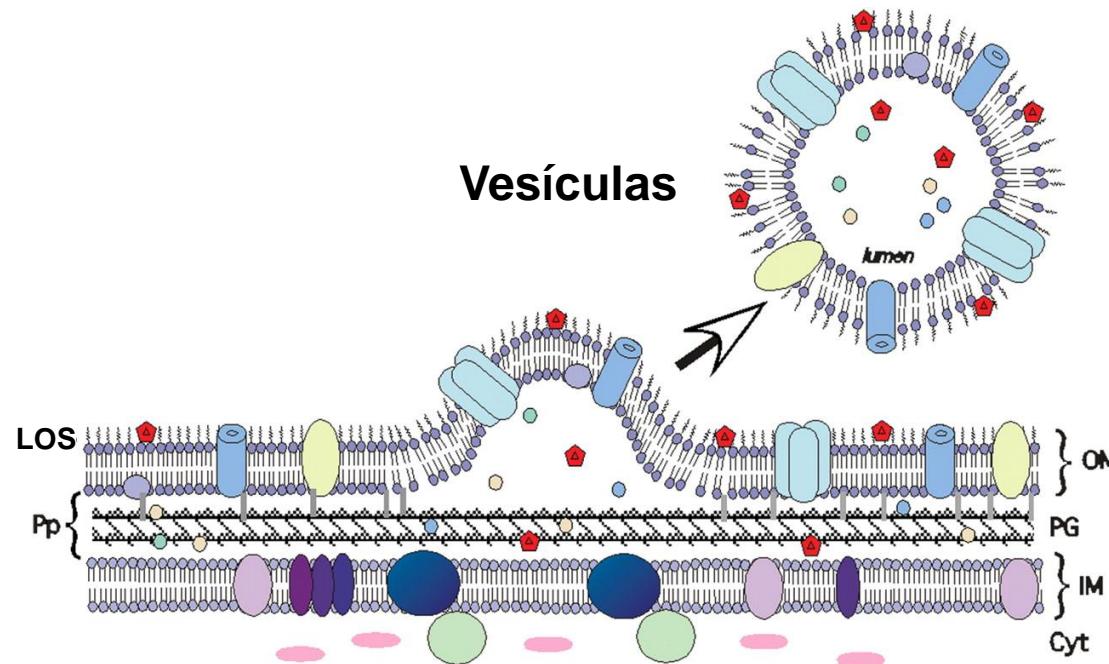
(PorB tienen afinidad el factor H, principal función regular la vía altera).

Opa inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T



Vesículas de Membrana Externa

Esferas de doble capa de fosfolípidos que contienen los componentes de la membrana externa y proteínas del periplasma



OM: membrana Externa

PG: Peptidoglicano

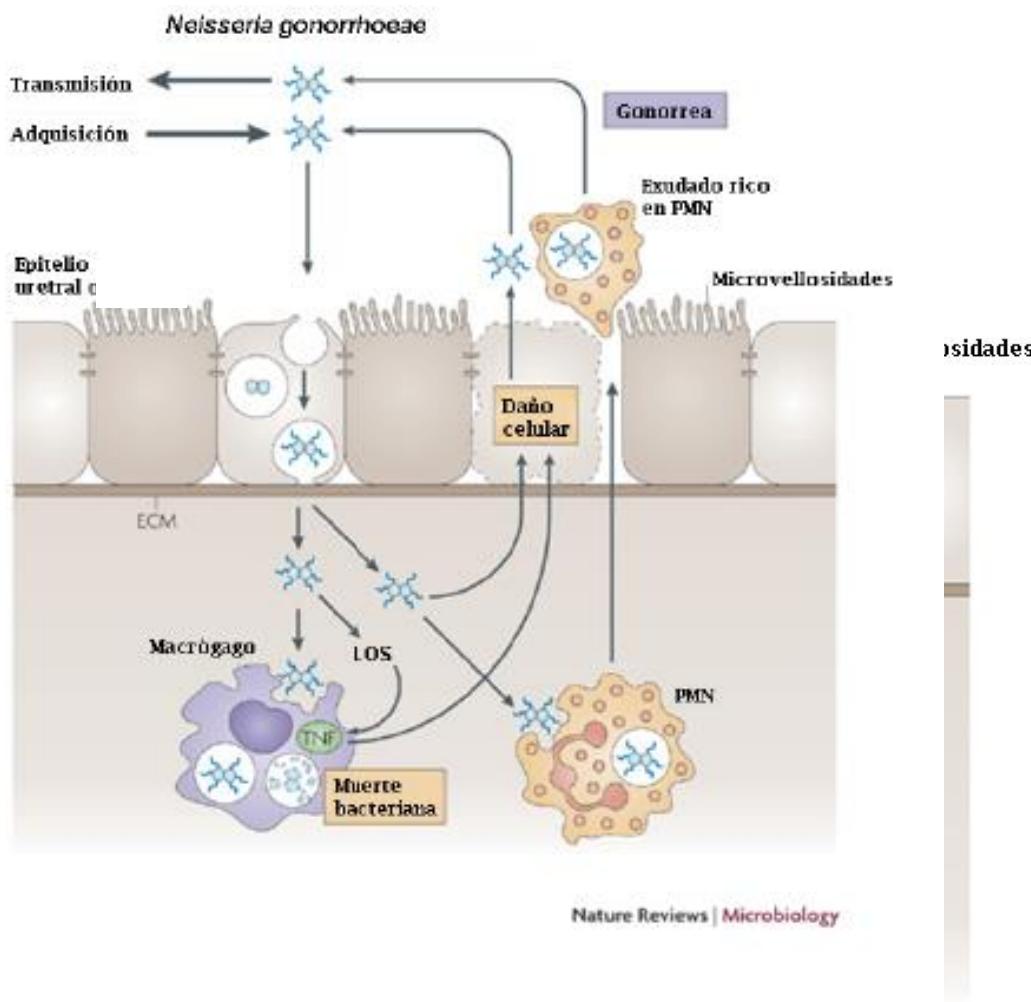
Pp: Espacio periplásmico

IM: membrana Interna

Cyt: Citoplasma

Neisseria gonorrhoeae: paradigma de diversidad en la internalización nicho-dependiente

URETRITIS

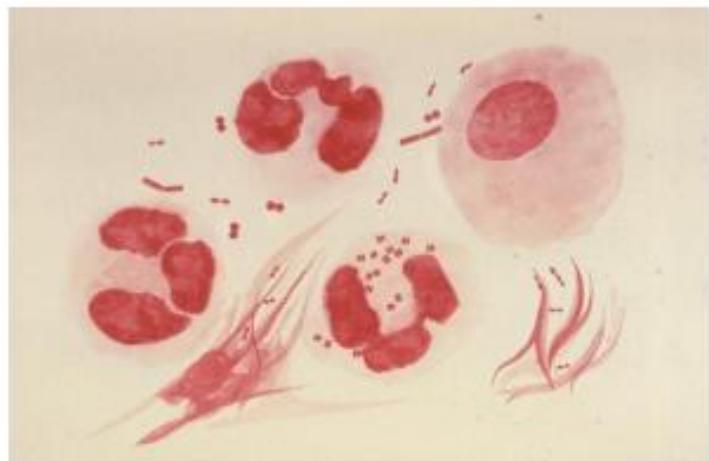
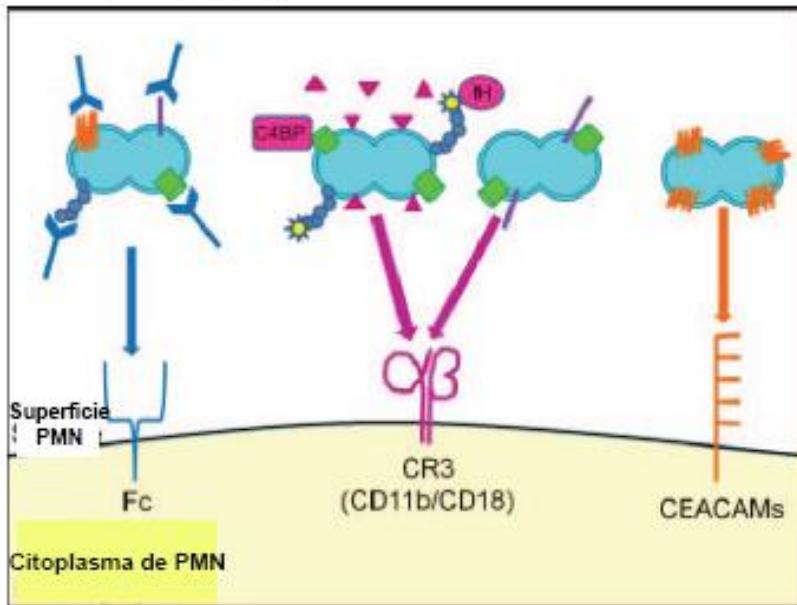


Internalización mediada por receptores de asialil-LOS

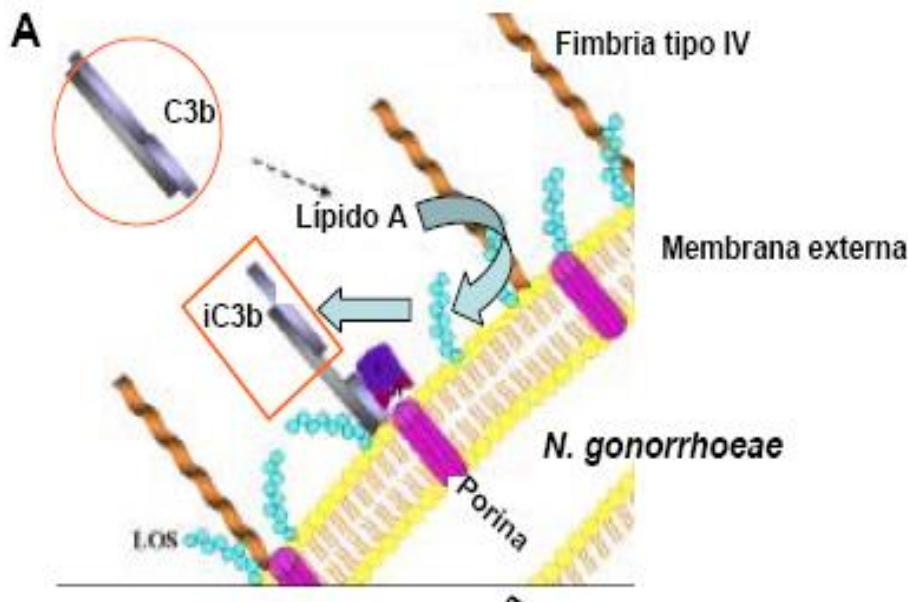
Gran influjo de PMN,
descamación celular
(exudado purulento).

La queratinización
del epitelio post-menarquia,
Previene la colonización de
la vagina

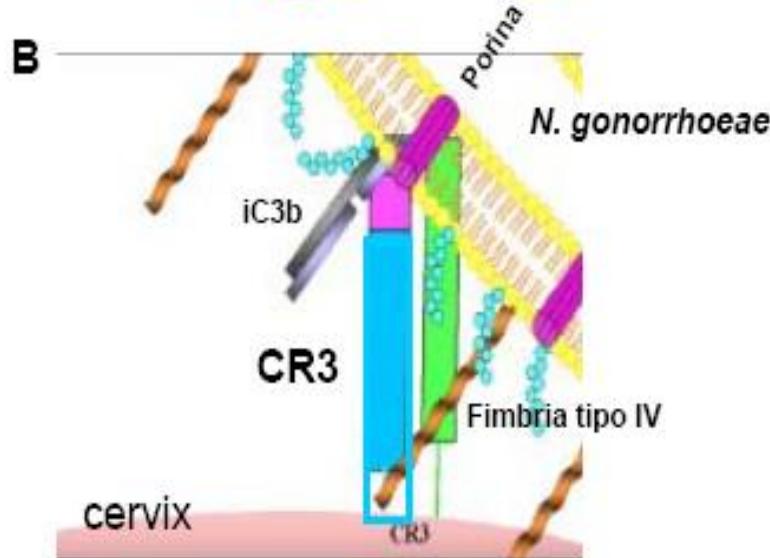
La uretritis se caracteriza por un importante influjo de PMN, sin embargo estos no pueden eliminar la infección.



CERVICITIS Internalización bacteriana mediada por complemento



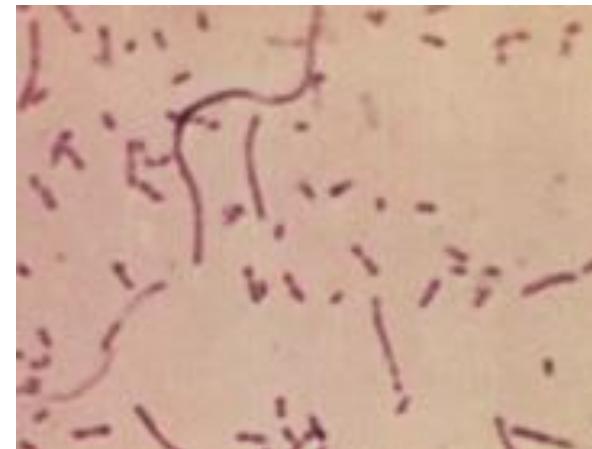
No produce respuesta inflamatoria, la cervicitis es asintomática



CR3 es el receptor primordial que promueve la infección en el cervix.

Género *Haemophilus*

bacilos o cocobacilos gram-negativos.
Pleomorfismo



Diferentes especies definidas por sus requerimientos nutricionales

	Factores		Hemólisis sangre de caballo	Fermentación de			
	X	V		Glucosa	Sacarosa	Lactosa	Manosa
<i>H. influenzae</i> *	+	+	-	+	-	-	-
<i>H. haemolyticus</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>H. ducrey</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>H. parainfluenzae</i>	-	+	-	+	+	-	+
<i>H. parahaemolyticus</i>	-	+	+	+	+	-	-
<i>H. segnis</i>	-	+	-	+	w	-	-
<i>H. paraphrophilus</i>	-	+	-	+	+	+	+
<i>H. aphrophilus</i>	-	-	-	+	+	+	+

X: hemina, V: NAD y NADP

* Incluye el biogrupo aegytius

Haemophilus influenzae

Biotipos y Serotipos

Biotipos	Aislamientos	Serotipos y Biotipos de <i>Haemophilus influenzae</i>						No Capsulados
		a	b	c	d	e	f	
I	227	3	182	0	0	0	10	32(14%)
II	87	0	8	3	0	0	1	75(86%)
III	59	0	0	0	0	0	0	59(100%)
IV	34	0	4	0	8	10	0	12(35%)
V	16	0	0	0	8	0	0	16(100%)

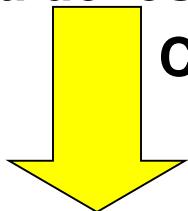
Los diferentes biotipos pueden ser capsulados o no capsulados

Haemophilus influenzae

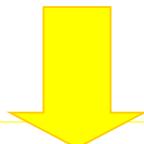
La gran mayoría de los biotipos y serotipos

Coloniza la nasofaringe

depuración ←



**Estado de Portación
Asintomático**



Frecuentemente capsulados

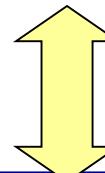
→ OTITIS MEDIA

→ SINUSITIS

**EPIGLOTITIS
NEUMONIA**



BACTERIEMIA



**MENINGITIS
CELULITIS
ARTRITIS SEPTICA**

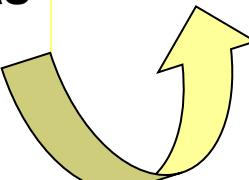
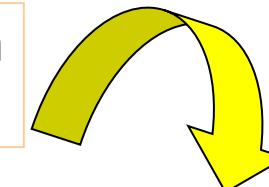
Diseminación contigua
Dentro de las vías aéreas
Altas y Bajas



OTITIS MEDIA

SINUSITIS

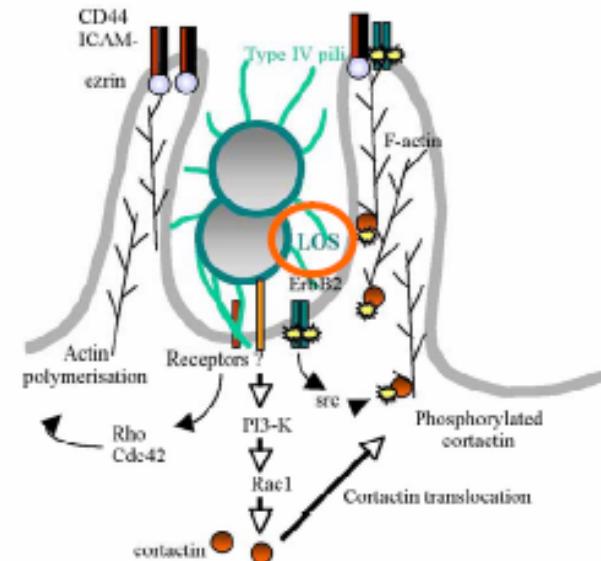
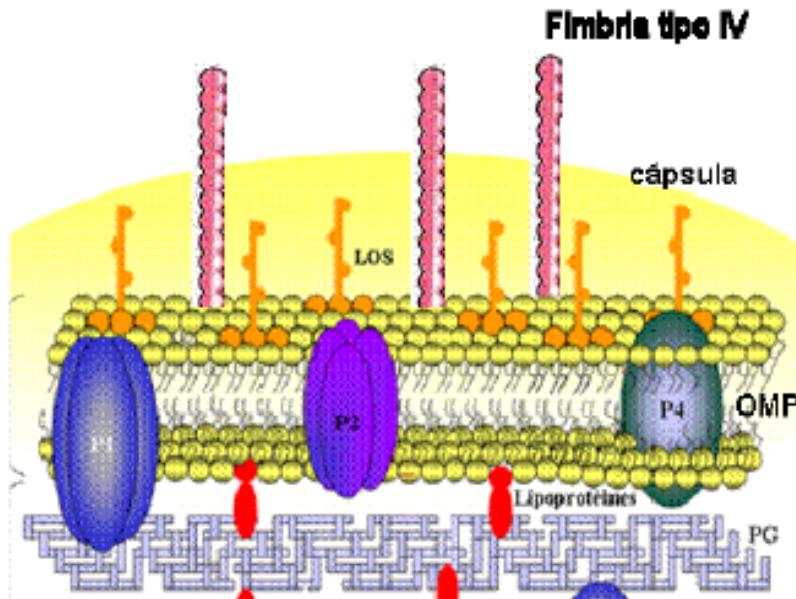
Frecuentemente no capsulados

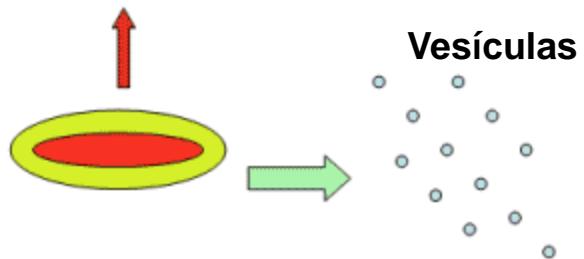
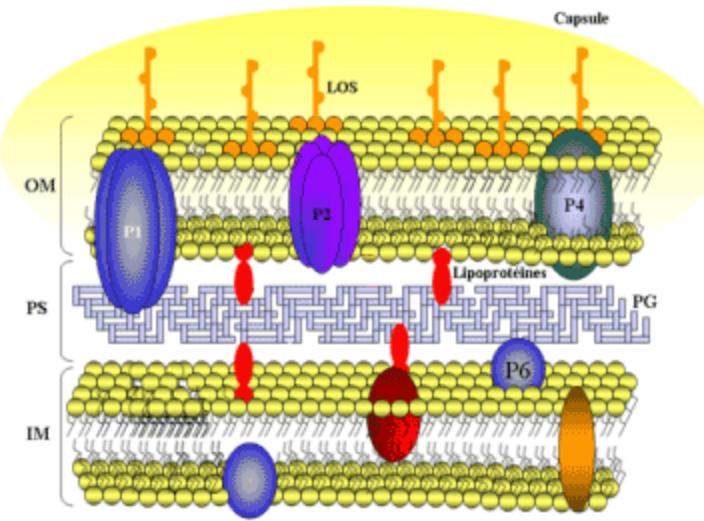


Haemophilus influenzae b

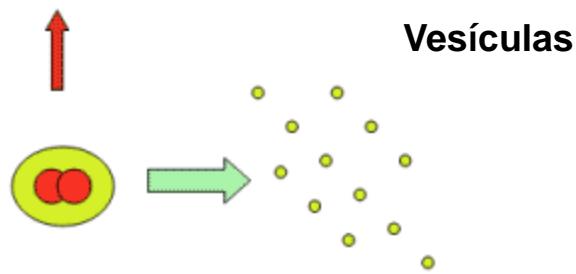
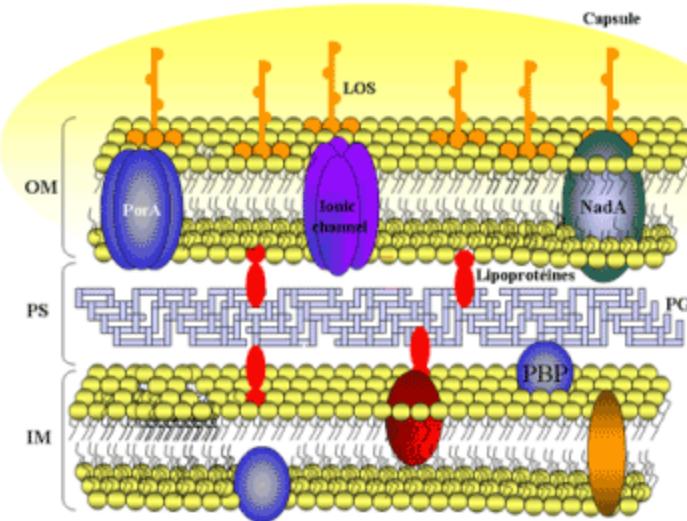
Estilo de vida semejante a *N. meningitidis*

Colonización: Fimbria, OMPs
(P5 común a todos)
LOS
Glicolípido





Haemophilus influenzae

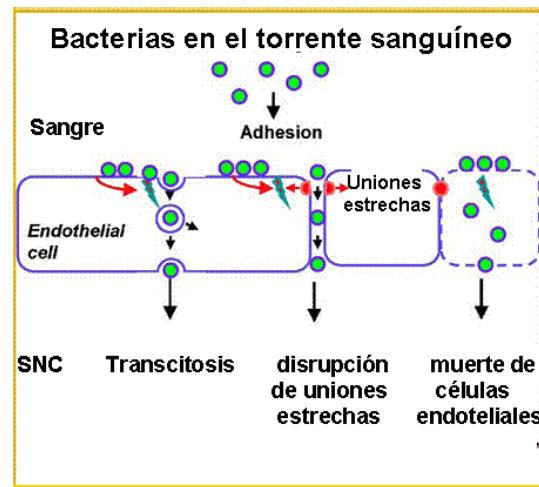


Neisseria meningitidis

Haemophilus influenzae b

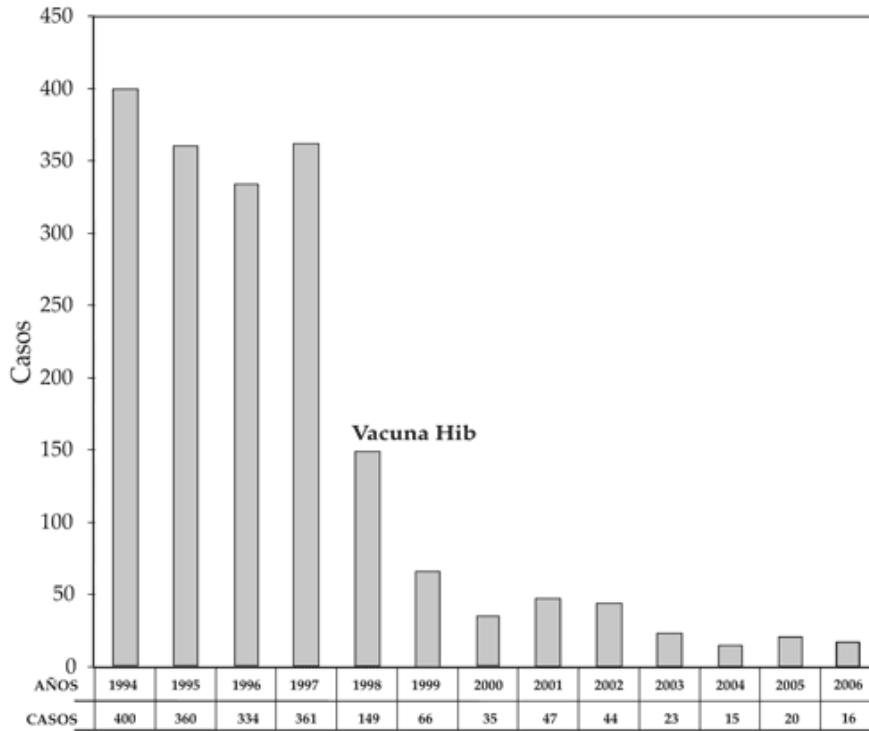
Invasión: (bacteriemia): Cápsula

Daño:



Evasión del sistema inmune:
IgA proteasa.
Cápsula.
Variación Antigénica de OMP.
Variación Estructura de LOS.
Sialinación de LOS.

Importancia de la Cápsula



Distribución anual de casos de meningitis por *Haemophilus influenzae b*. Argentina 1994-2006

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SI.NA.VE)

Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación.

La vacunación contra Hib reduce igualmente la colonización nasofaríngea por este microorganismo, lo que determina una reducción de la incidencia de la enfermedad sustancialmente superior. (Efecto rebaño)

Vacuna: polisacárido capsular, poliribitol fosfato, conjugada

***H. influenzae* no capsulados**

La mayoría de los biotipo de *H. influenzae* no capsulados o no serotipificables (NTHI) colonizan nasofaringe.

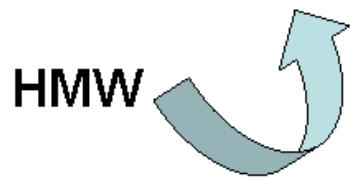
Biotipo III: un subgrupo coloniza conjuntiva (conjuntivitis)

**Biotipo IV: un subgrupo coloniza tracto genitourinario
(riesgo obstétrico, infecciones neonatales, distrés respiratorio
semejante *Streptococcus agalactiae*)**

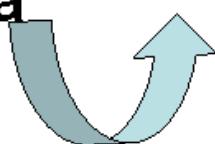
H. influenzae no capsulados (NTHI)

Además de la Fimbria tipo IV, OMP que actúan como adhesinas o adhesina-invasión

Algunas se asocia al tropismo que presentan la mayoría de los aislamientos de *H. influenzae* por el tracto respiratorio

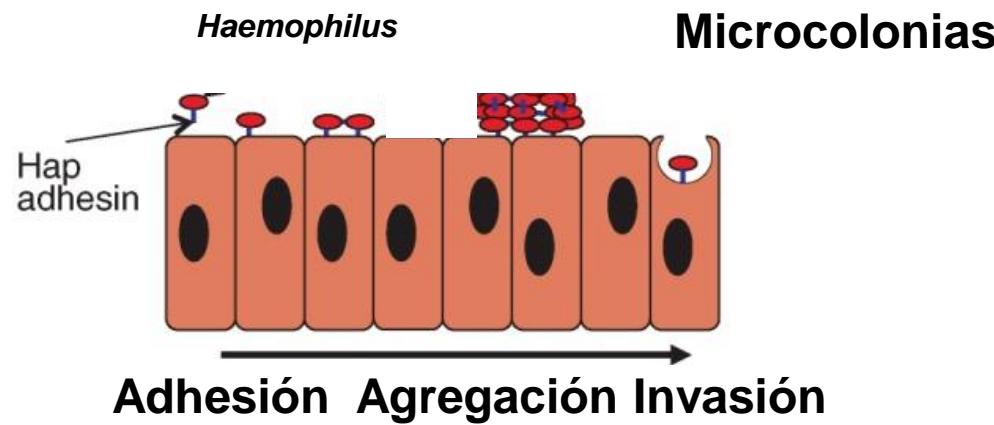


Hia muestra tropismo hacia las células conjuntivales humanas



Los aislamientos que expresan Hia no expresan HMW

Hap:
Adherencia
Microcolonias
Invasión
Biopelículas

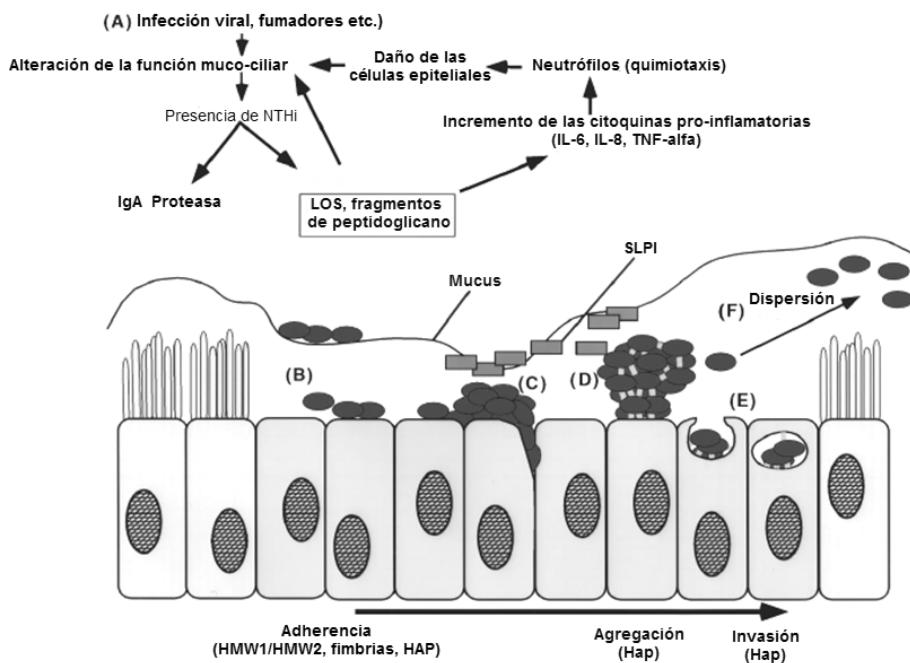


Mecanismo de persistencia de los NTHi en el tracto respiratorio del Adulto.

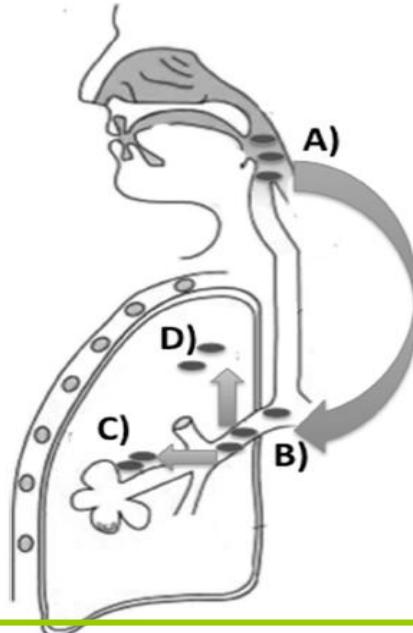
Las infecciones virales, el cigarrillo y otros factores facilitan e incrementan la colonización.

Las bacterias se adhieren a las células epiteliales no ciliadas vía las fimbrias y las OMP (HMW1/HMW2y Hap). La agregación bacteriana es facilitada por la Hap.

SLPI (el inhibidor de la elastasa de los neutrófilos) que es un componente natural de las secreciones respiratorias hace que Hap permanezca unida a la bacteria favoreciendo la agregación y facilitando la persistencia. Hap junto con otros promueven la invasión a las células epiteliales al resguardo del sistema inmune. Cuando desciende el nivel de SLPI, Hap por un mecanismo de autoproteólisis se libera de la superficie de la bacteria y esta última se disemina en el tracto respiratorio.



NTHi : En adultos traqueobronquitis, neumonía *



Diseminación de NTHi al pulmón. A) La bacteria frecuentemente coloniza la nasofaringe. La combinación de factores de adaptación/patogenicidad de la bacteria y **déficit en la defensa del huésped*** permiten que la bacteria llegue al pulmón. B) en los bronquios NTHi causa exacerbación de las enfermedades de las vías respiratorias o colonización crónica. C) La bacteria puede invadir las células epiteliales bronquiales o los macrófagos o D) invade el parénquima pulmonar. Adaptado de King, 2012

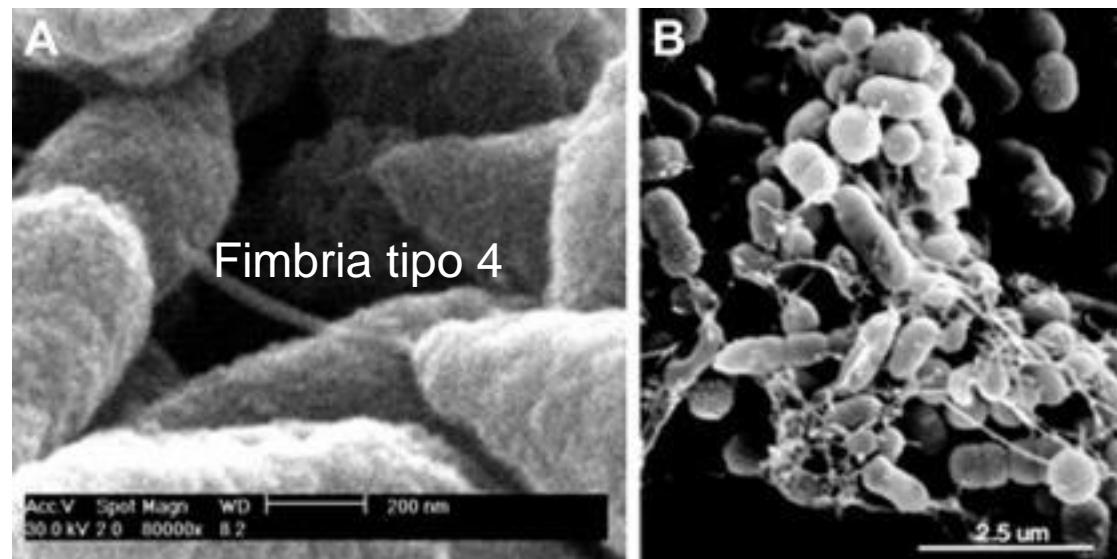
- NTHI factores de riesgo: enfermedad obstructiva crónica, fibrosis quística, infección viral (neumonía de la comunidad). neumonía aspirativa.

Otitis Media causadas por *Haemophilus influenzae* no capsulados (NTHI)

La frecuencia de otitis media se correlaciona con la colonización nasofaríngea en la niñez. Durante el primer año de vida la frecuencia de colonización con NTHI es 4 veces mayor con respecto a niños más grandes o adultos. De 2-4 veces aumenta el riesgo de otitis media.

Se ha demostrado que NTHI se establece en biopelículas en el oído medio

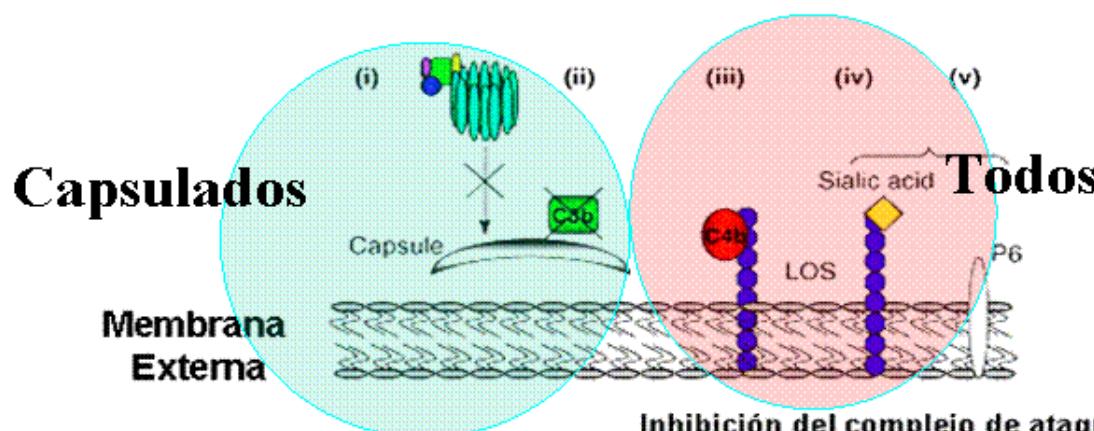
Difícil erradicación



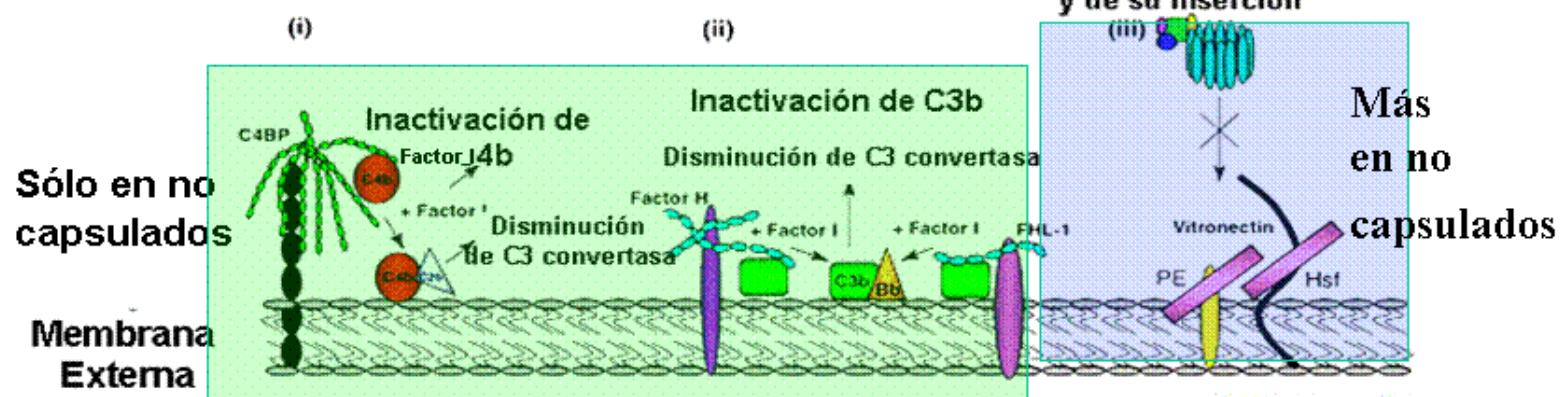
Haemophilus influenzae no capsulados (NTHI)

Evasión del Sistema Inmune

(a)



(b)



- (a) La cápsula protege a Hib (*H. influenzae* b) (i) contra la capacidad citolítica del complejo de ataque del complemento, y (ii) contra la opsonización con C3 (fagocitosis). Además (iii) la variación en los LOS, (iv) su sialilación y (v) la expresión de OMP P6 contribuyen a la mayor resistencia al suero (en todos los *H. influenzae*) (P6 integrante de vacunas???)

- (b) La unión de reguladores del complemento (i) C4BP (sólo en no capsulados), (ii) Factor H, FHL-1 (Factor H-like protein 1) y (iii) la unión de vitronectina a la superficie (PE: OMP conservada en todos los aislamientos, adhesina, Hsf: OMP también posee función de adhesina) de *H. influenzae* protegería contra el ataque lítico del complemento (importancia en los no capsulados).

Haemophilus ducreyi

Chancro blando o cronicroide: enfermedad ulcerativa genital de transmisión sexual
En el hombre la lesión aparece en el orificio prepucial.

En la mujer en los labios genitales, vestíbulo, clítoris y cervix.



Chancro blando en la bulba

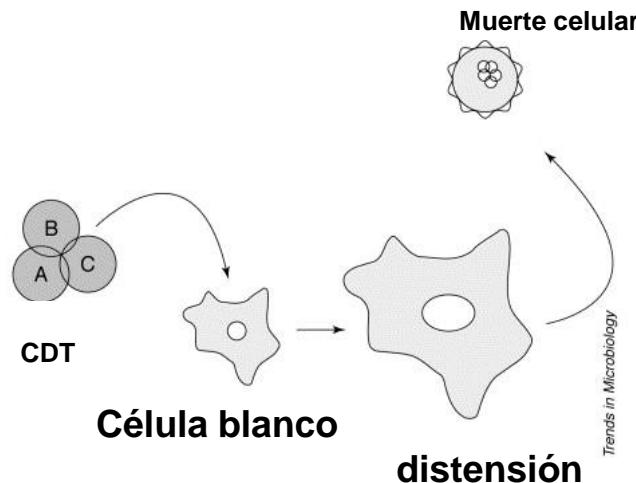
Haemophilus ducreyi

Daño: por acción de una toxina

Fimbrias, LOS (pueden sialinarse), Citotoxina (exotoxina) responsable de la lesión

Citotoxina (cytolytic distending toxin, CDT): ciclomodulina, interfiere con el ciclo de la célula eucariótica.

Al inhibir el ciclo altera muchas de las funciones normales tanto en células epiteliales como inmunes. Es la responsable del daño.



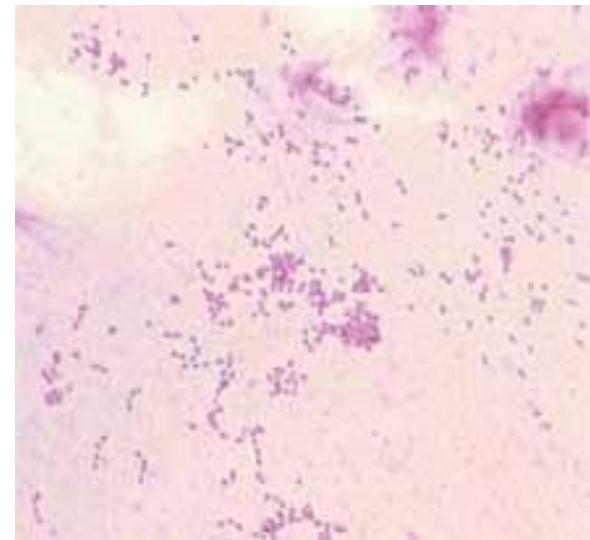
Haemophilus ducreyi

- Es una bacteria extracelular que se adhiere a los componentes de matriz.
- Posee OMPs que provocan el depósito de fibrina en su superficie.
- Durante el desarrollo de la lesión que va de pústula, mácula, ulceración, existe un importante influjo de PMN y macrófagos, que colaboran con la acción de la exotoxina al desarrollo de la misma.
- La bacteria no es fagocitada por el efecto de otras OMP (LspA1 y LspA2) que lo impiden.
- Se han observado individuos asintomáticos de los cuales la bacteria se aísla del tracto anorectal. Puede causar también una infección asociada con *Treponema pallidum* dando el denominado chancro mixto o de Rollet.

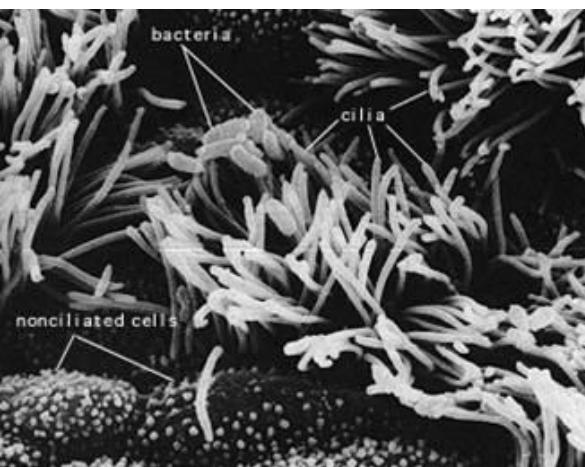
Bordetella pertussis

-Cocobacilo gram-negativo

Agente de Tos convulsa



Se adhiere a las células ciliadas de la nasofaringe.

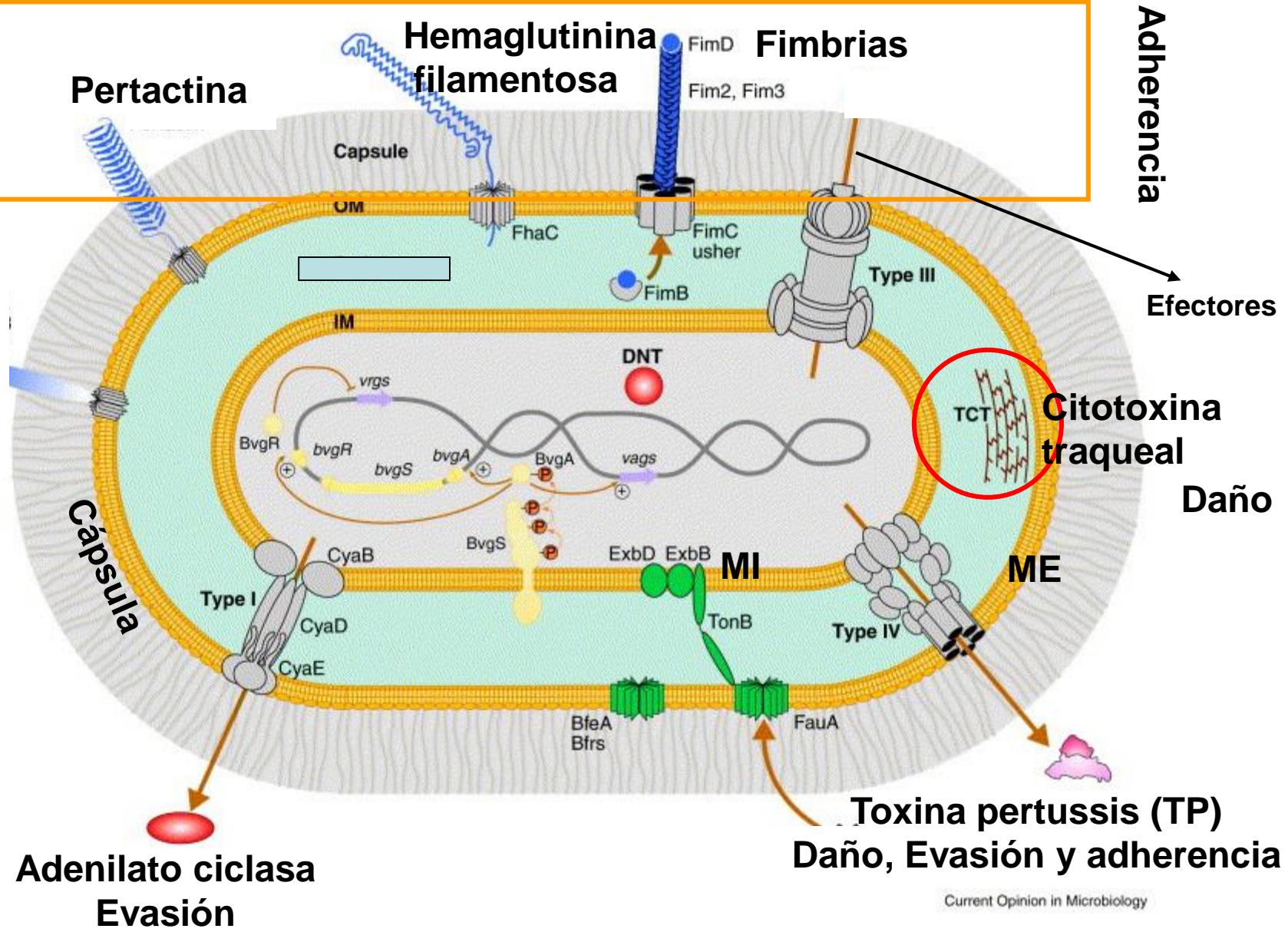


**Daño y Evasión del Sistema Inmune
por acción de toxinas
(una de ellas colabora en la adherencia)**

Cápsula ????

Si la expresa no confiere protección del ataque lítico del complemento, ni de la fagocitosis.

Bordetella pertussis



Current Opinion in Microbiology

La transcripción de estos factores está regulada por un sistema de dos componentes (BvgAS: *Bordetella virulence gene activador / sensor*).)



La regulación obedece a cambios en el entorno da lugar al fenómeno denominado “modulación de fases” originando 3 estadios fenotípicas:

- i) La fase virulenta o Bvg+,
- ii) la fase avirulenta o Bvg- y
- iii) la fase intermedia o Bvgi, etapa de transición entre las fases Bvg+ y Bvg-.

Se postula que durante la transmisión de persona a persona los factores ambientales podrían determinar que *B. pertussis* se encuentre en fase Bvg-.

En el inicio de colonización del huésped podría prevalecer la fase Bvgi que favorece la adherencia y/o la internalización de la bacteria, mientras que posteriormente estaría presente la fase Bvg+ que favorece la expresión de las toxinas que este sistema regula alterando los mecanismos de defensa del huésped.

Establecimiento: Adhesinas

La adquisición de la bacteria es mediante la inhalación de los aerosoles originados por el estornudo o el tosido de una persona infectada.

Durante su establecimiento la bacteria se adhiere a las células epiteliales ciliadas tanto de la nasofaringe como del árbol traqueobronquial mediante sus adhesinas y la colaboración de PT.

HAF unida a la bacteria sería la adhesina más importante mediando también la internalización bacteriana en las células epiteliales.

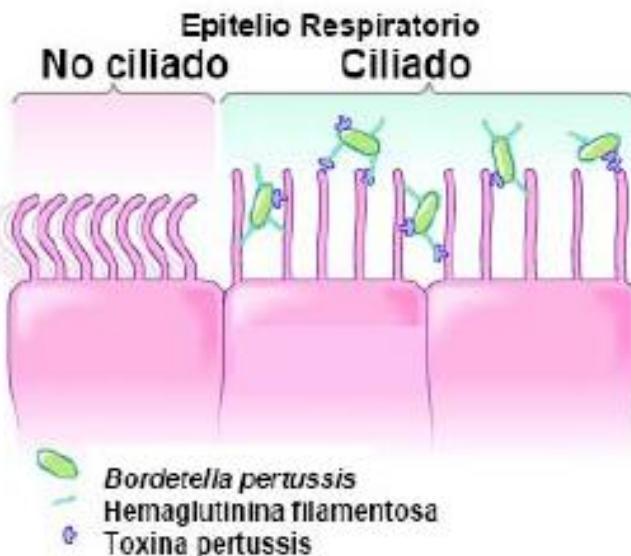
HAF promueve la adherencia e internalización también en macrófagos mediante su unión a los receptores CR3.

La **pertactina** colaboraría en la adhesión y en la internalización.

En la fase de establecimiento también intervienen las **diferentes fimbrias**.

HAF secretada al entorno actúa como inmunomodulador induciendo la liberación de IL-10 de macrófagos y de células dendríticas y por lo tanto promoviendo la inducción de células Treg.

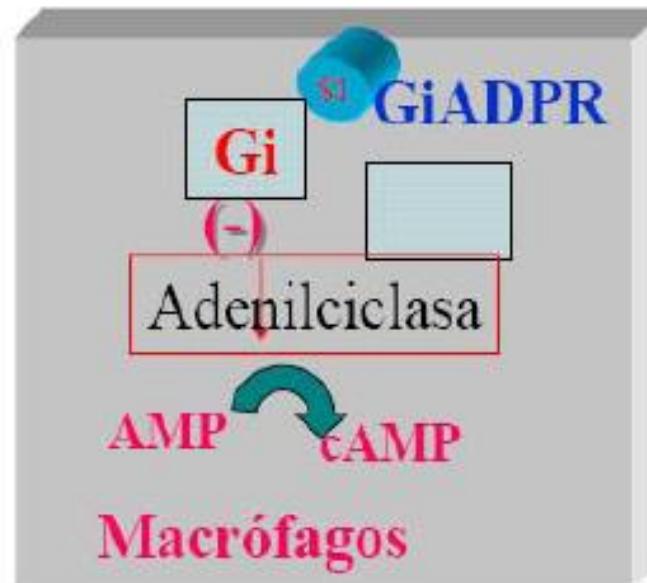
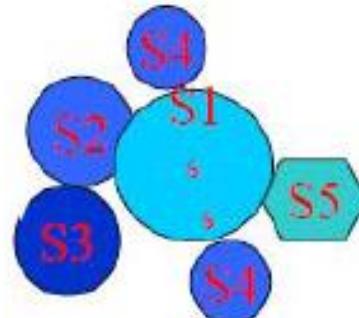
Toxina Pertussis (TP) Exotoxina-adhesina Adhesina



Tozzi et al. CMAJ 2005; 172:509-515

Importante inmunógeno en la vacuna acelular

Toxina



Mecanismo Gi- dependiente.

TOXINA PERTUSSIS

Acción local:

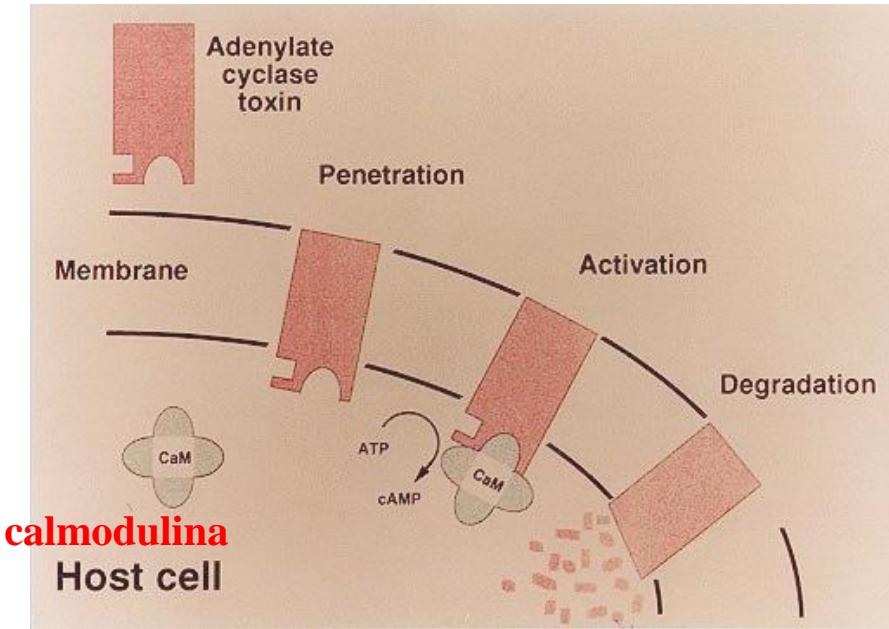
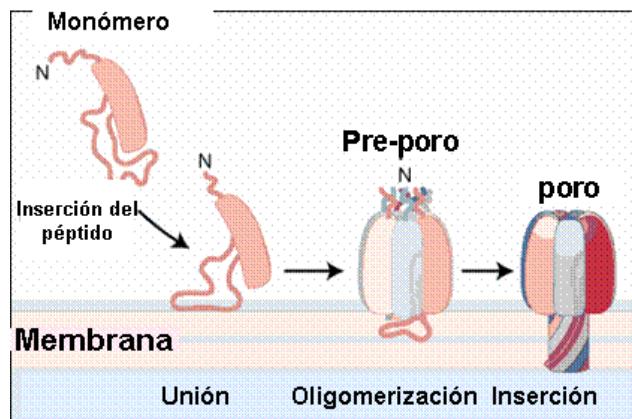
- Adherencia de la bacteria mediante S3 al macrófago (colaboración de HAF). La unión de la bacteria mediante HAF y la subunidad S3 de PT al macrófago es lo que permite su internalización sin inducirse el estallido respiratorio.
- La internalización de TP conduce a la inhibición de las funciones quiotácticas de los macrófagos (mecanismo Gi-dependiente). Disminución del influjo de neutrófilos en las vías aéreas.
-
- Inducción de IL-10 (mecanismos Gi-independiente). Interacción de los componentes B de TP con TLR4 de las células dendríticas.

Acción sistémica:

Inducción de linfocitosis, hiperinsulinemia e Hipoglucemia. Aumenta la sensibilidad a la histamina (mecanismo Gi-dependiente).

Adenilato Ciclase (AC) de *B. pertussis*

Toxina formadora de Poros que presenta asociada la acción de adenilato ciclase. Esta última función es Ca^{2+} y calmodulina dependiente.



Como hemolisina induce la entrada de Ca^{2+} a la célula por la formación de poros en la membrana. Ambos mecanismos de esta toxina bifuncional pueden estar asociados.

Aumenta enormemente el cAMP intracelular dañando las funciones bactericidas de PMN y macrófagos.

Tanto TP como AC son antifagocitarias.

Durante el establecimiento la bacteria evade la inmunidad innata induciendo mecanismos anti-inflamatorios y anti-fagocíticos. A lo anterior se suma la actividad anti-complementaria de algunas proteínas de su membrana externa.

Daño del Epitelio Respiratorio

Citotoxina traqueal (CTT)

Glicopéptido, fragmento del peptidoglicano

Posee afinidad hacia las células epiteliales ciliadas, mediante la inhibición de la síntesis de ADN, causa destrucción de las mismas.

El LPS colabora con el daño tisular producido por la CTT

CTT es capaz de estimular la liberación de IL-1 de linfocitos, macrófagos y células epiteliales causando la fiebre.

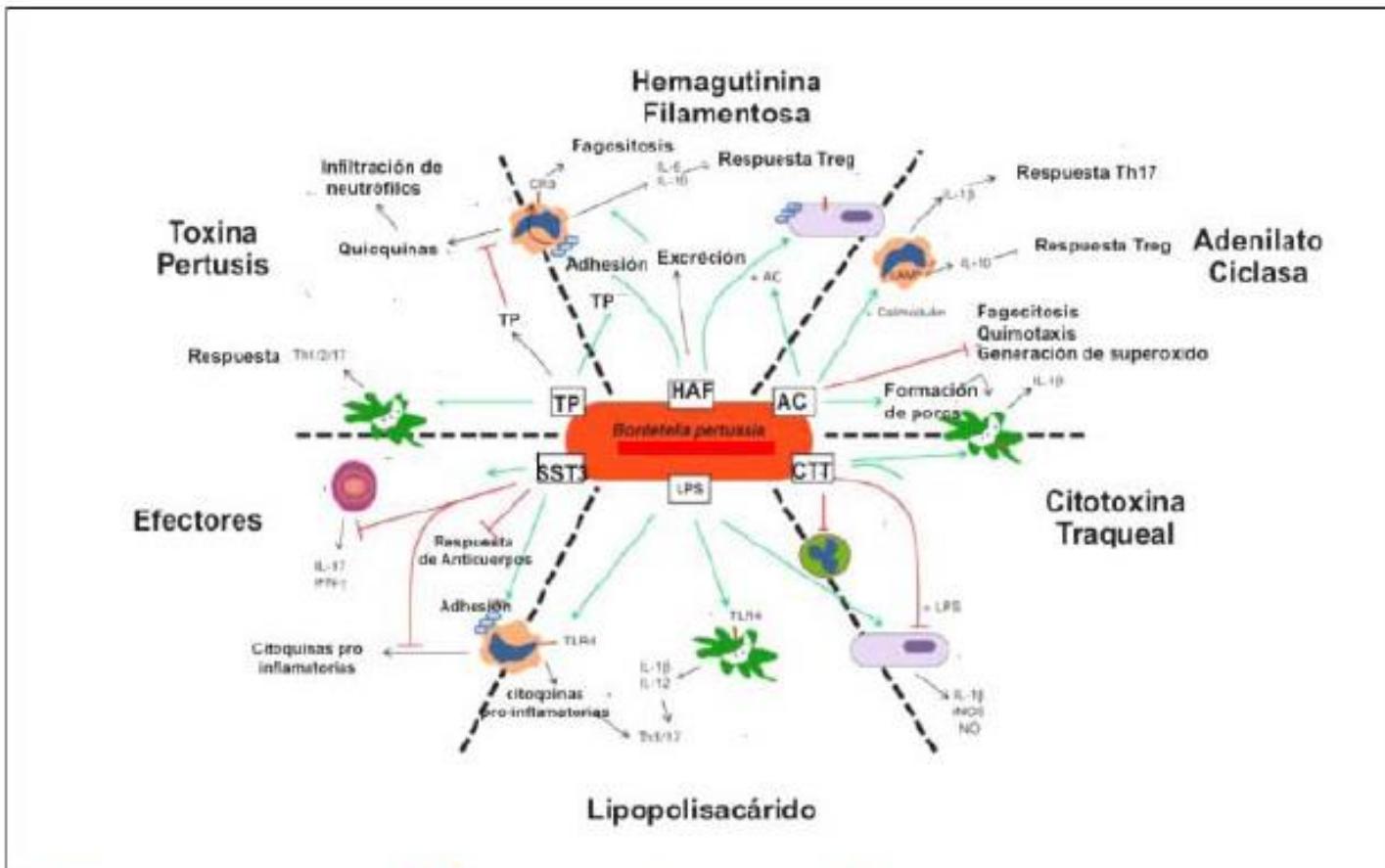
Toxina Dermatonecrótica

Se altera el “clearance” normal del moco, bacterias etc.



Infecciones secundarias bacterianas.

Solo para entender la interacción de los diferentes factores bacterianos en la patogenia de la enfermedad



Células epiteliales



macrófago



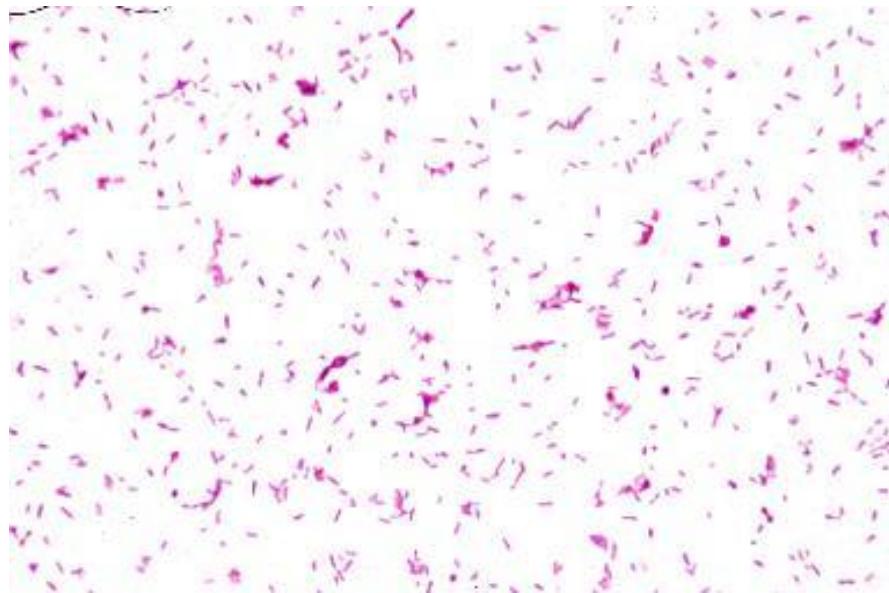
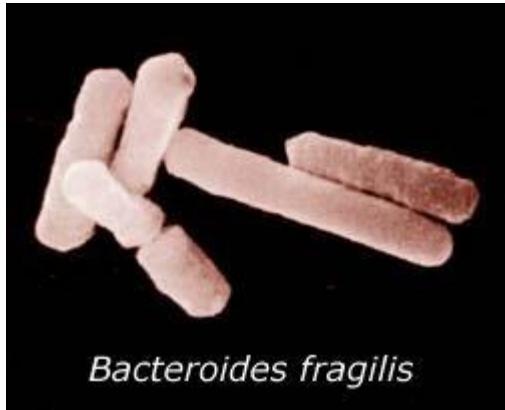
neutrófilo



linfocito

Bacteroides fragilis

**Cocobacilo gram-negativo ANAEROBIO no esporulado
resistente a las sales biliares**

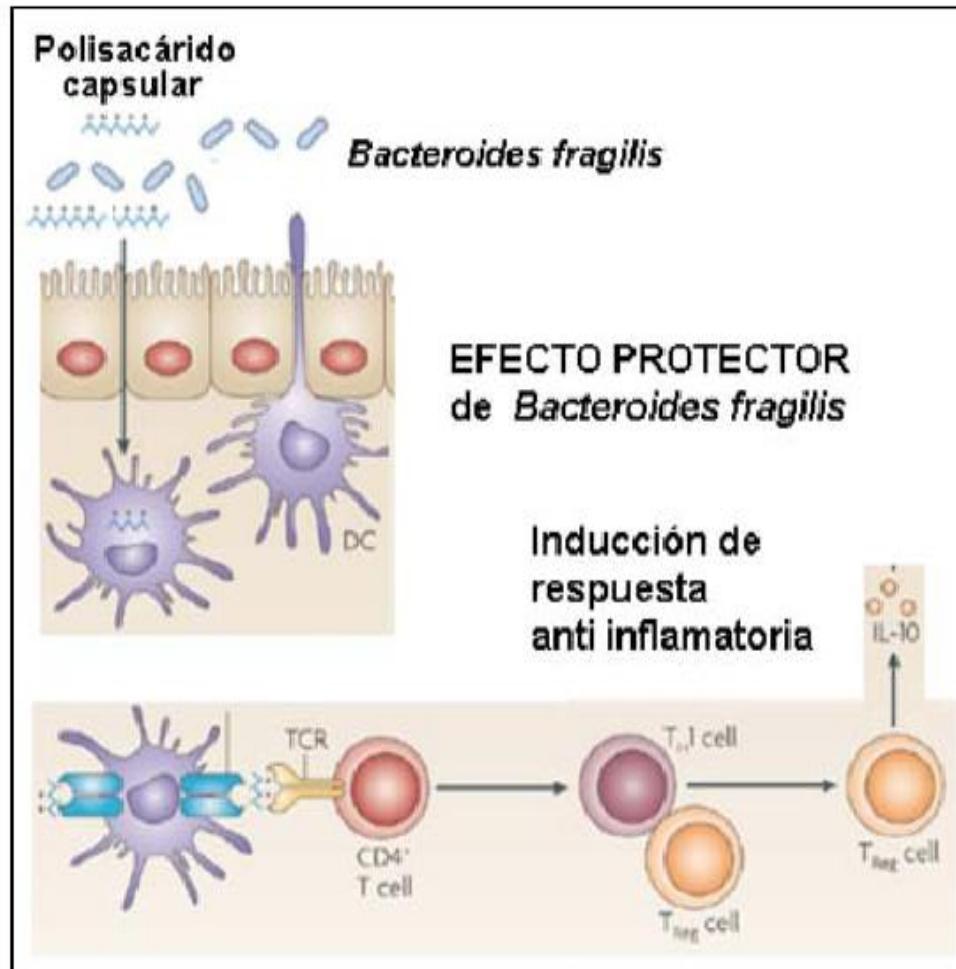


Flora normal de colon principalmente (genitales externos, boca, etc)

B. fragilis

Como comensal

- Fuente de Energía.
- Modulación de genes involucrados en la absorción de nutrientes.
- Importante en el desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino (GALT).
- Regulan la inflamación intestinal.
- Estimula la secreción de defensinas contra potenciales patógenos.

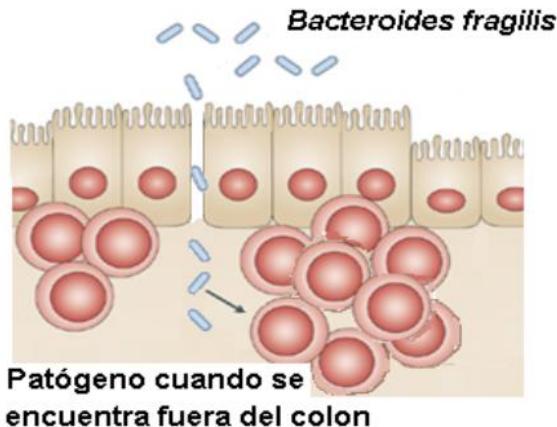


En la lámina propia o en los nódulos linfáticos mesentéricos.

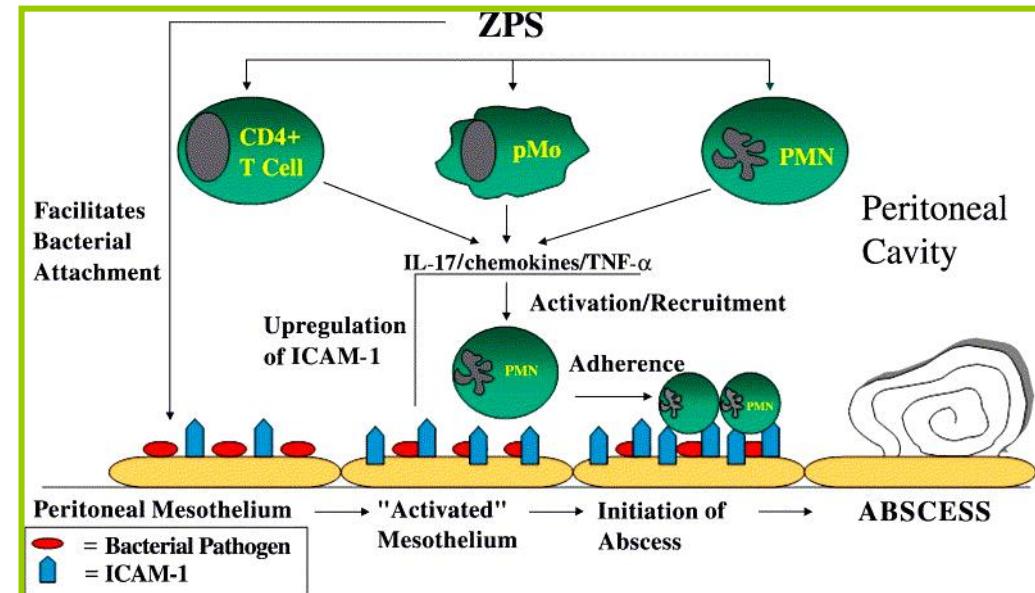
B. fragilis

LO MALO

FORMACIÓN DE ABSCESOS



La ruptura de la barrera intestinal (cirugía, apendicitis gangrenosa o perforada, diverticulitis, trauma, etc.). Las bacterias caen en la cavidad peritoneal.



Generalmente Mixtos; bacterias aerobias y anaerobias

Bacteroides fragilis

- Posee fimbrias y adhesinas no fimbriadas que le permiten su adherencia a diferentes tejidos.
- Codifica exoenzimas: hialuronidasa y condroitin-sulfatasa que actúan sobre la matriz extracelular y neuraminidasa que le permite clivar polisacáridos de la mucina generando nutrientes y remover ácido siálico de receptores para facilitar la adherencia.
- Codifica exotoxinas: hemolisinas que actúan sobre célula inmunes y no inmunes.

Estos factores son importantes en el desarrollo de celulitis cuando alcanza el tejido subcutáneo

Existen Cepas que liberan BFT (*B. fragilis* enterotoxin).
La toxina actúa destruyendo la zonula adherens de las uniones estrechas del epitelio intestinal causando diarrea.
Las cepas toxigénicas portan una isla de patogenicidad que se encuentra en un transposición conjugativo.

!!!Muchas Gracias !!!

Mariana Catalano
catalano@fmed.uba.ar