



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



Género *Neisseria*

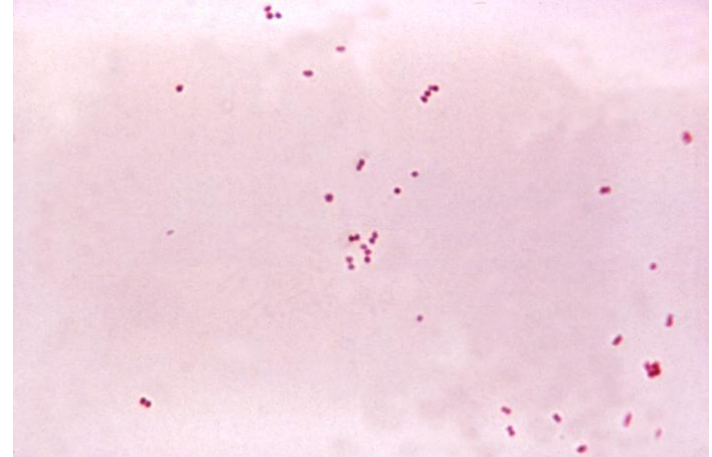
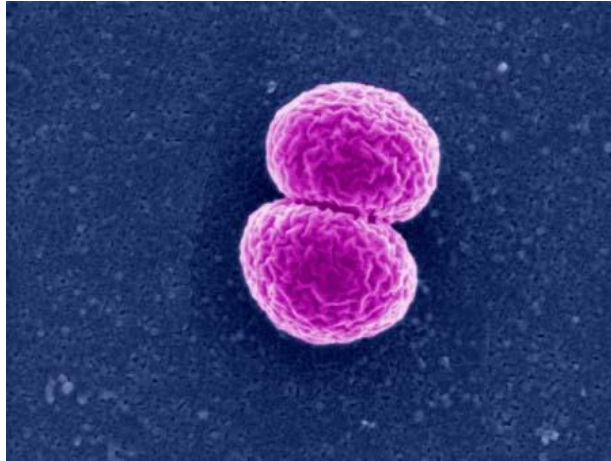
- ***Patógenos***
- ***Neisseria meningitidis.***
- ***Neisseria gonorrhoeae.***

Otras especies:

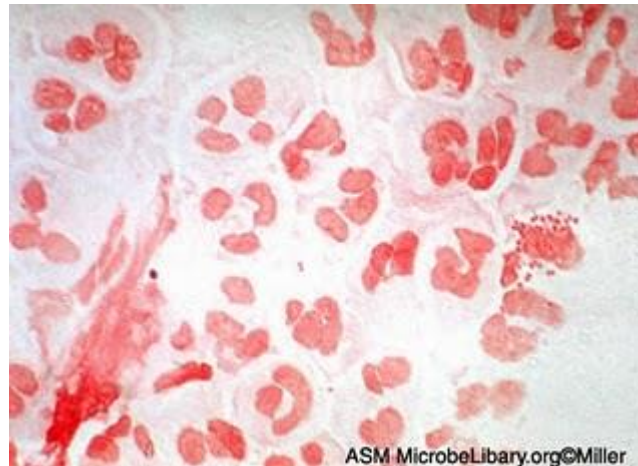
1. *Neisseria sicca*
2. *Neisseria mucosa*
3. *Neisseria subflava*: biovariedades *Neisseria flava*, *Neisseria subflava*,
4. *Neisseria perflava*
5. *Neisseria canis* (perros)
6. *Neisseria lactamica*
7. *Neisseria flavescens*
8. *Neisseria cinerea*
9. *Neisseria elongata*
10. *Neisseria dentrificans*



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.

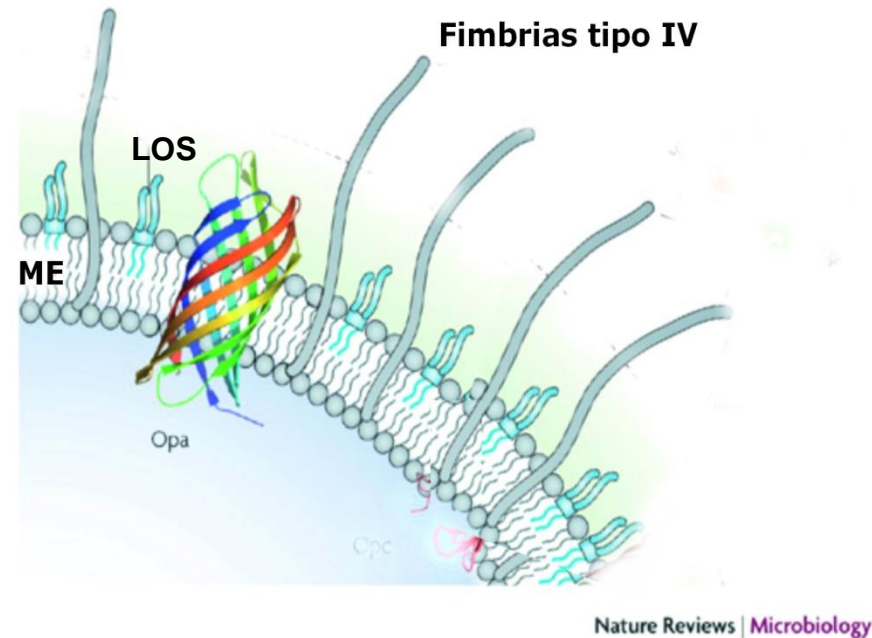
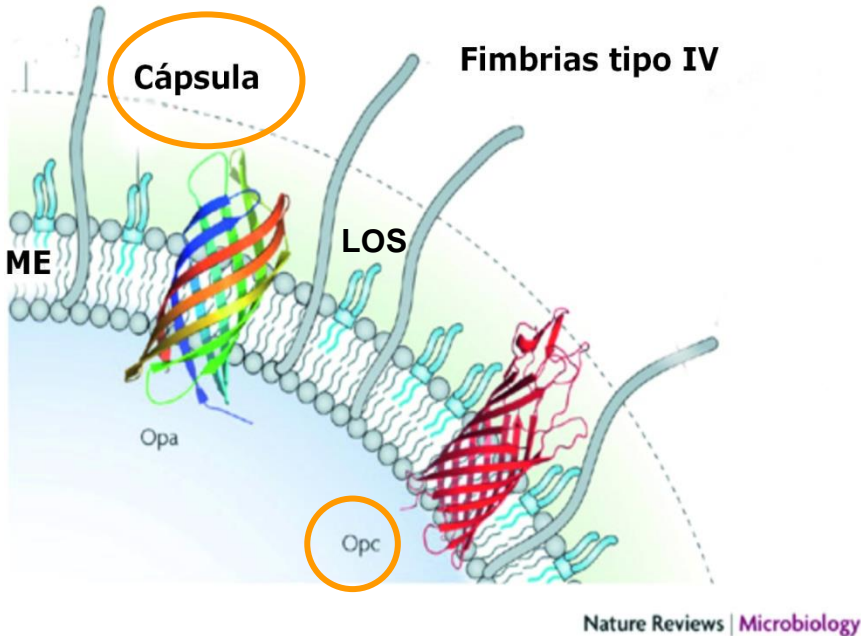
Causa gonorrea y sus complicaciones.



Diferencias estructurales

N. meningitidis

N. gonorrhoeae



ME: membrana externa

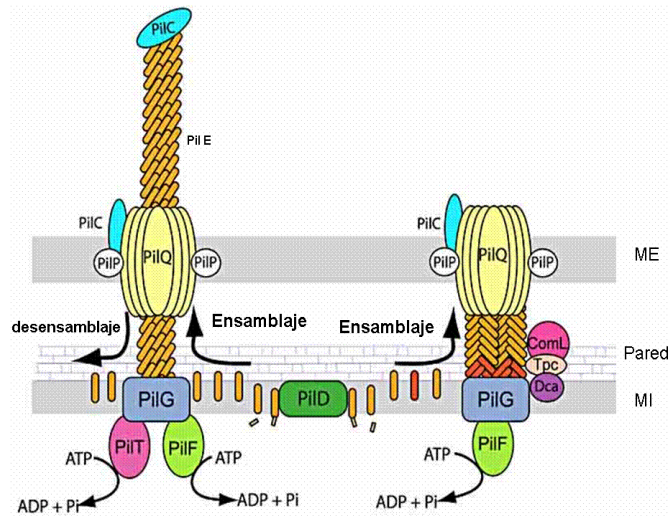
Opa y OpC: proteínas de membrana externa (OMP)

LOS: Lipooligosacaridos



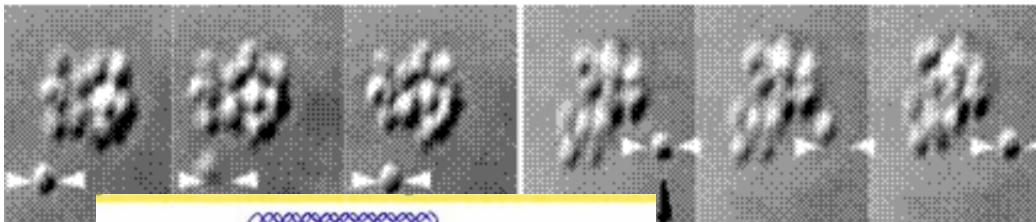
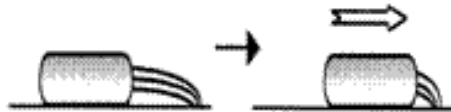
COLONIZACIÓN: ADHERENCIA

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



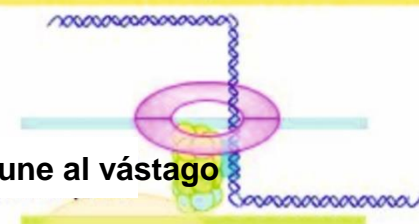
Adhesina

Especificidad de nicho. Pato-adaptación.



Motilidad por desplazamiento

ADN se une al vástago



Ensamblaje/desensamblaje

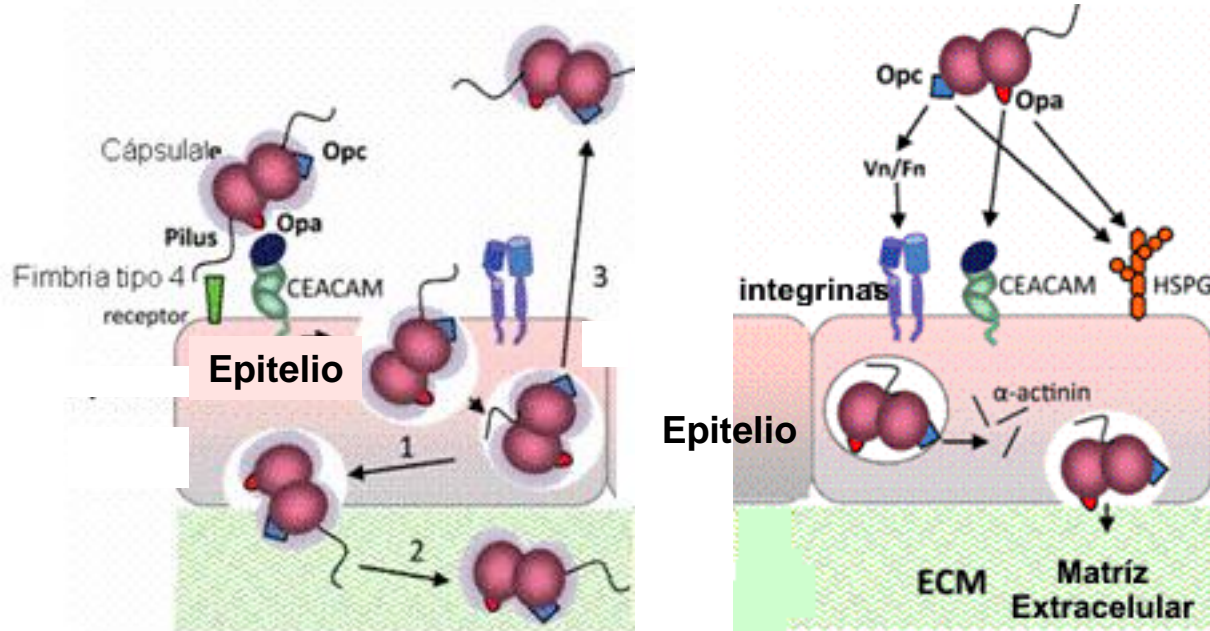
Transporte de fragmentos de ADN.



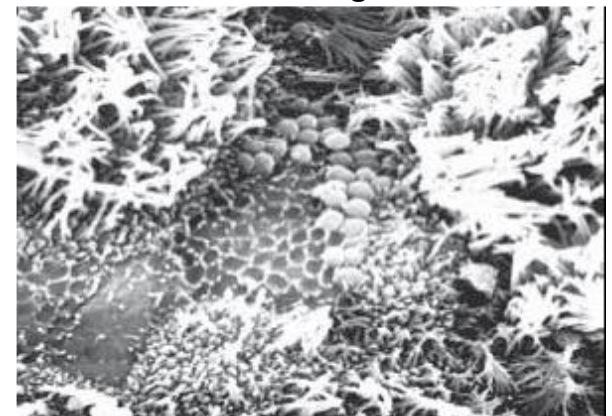
COLONIZACIÓN: ADHERENCIA- INTERNALIZACIÓN DE EPITELIOS

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

N gonorrhoeae, Adhesinas-invasinas, Opa .



Colonización de la nasofaringe
N. meningitidis

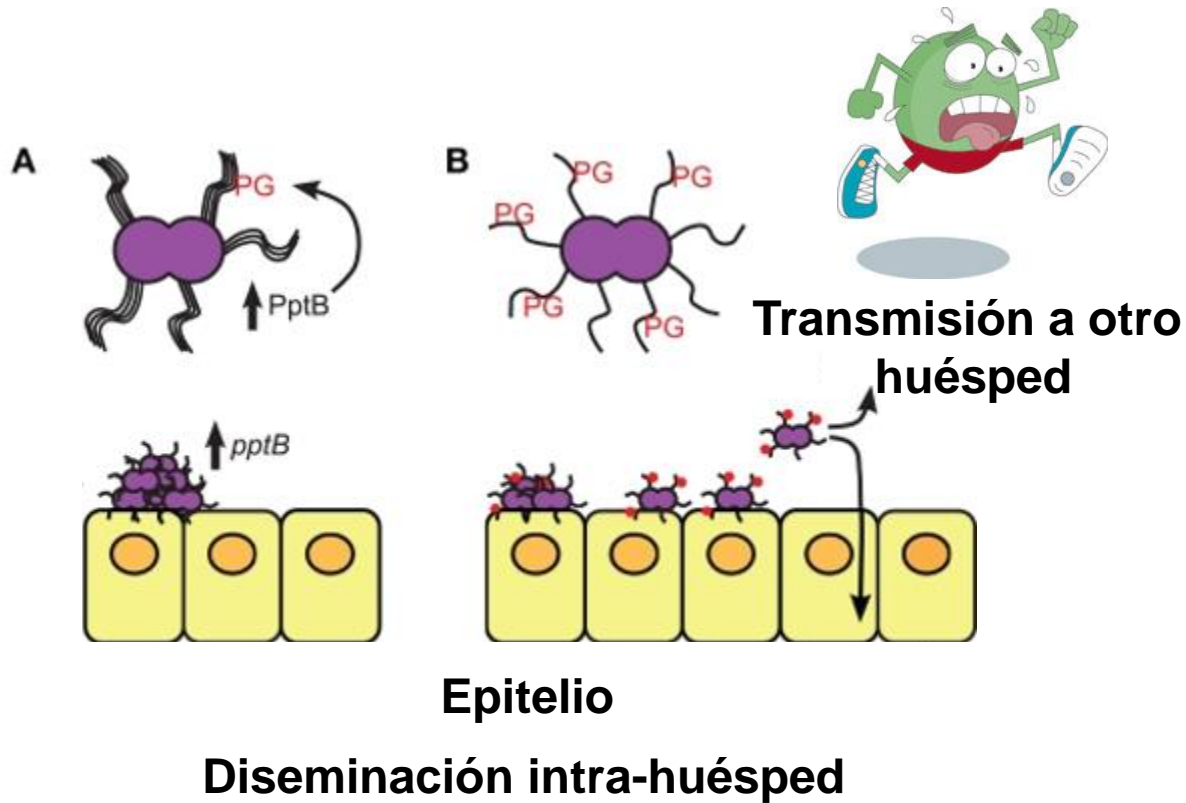


Existen otras adhesinas con menor rol en la colonización:

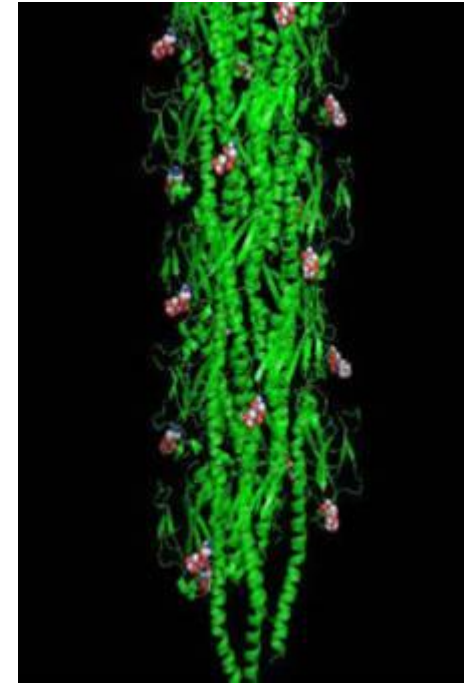


Capsuladas y no Capsuladas

Transmisión



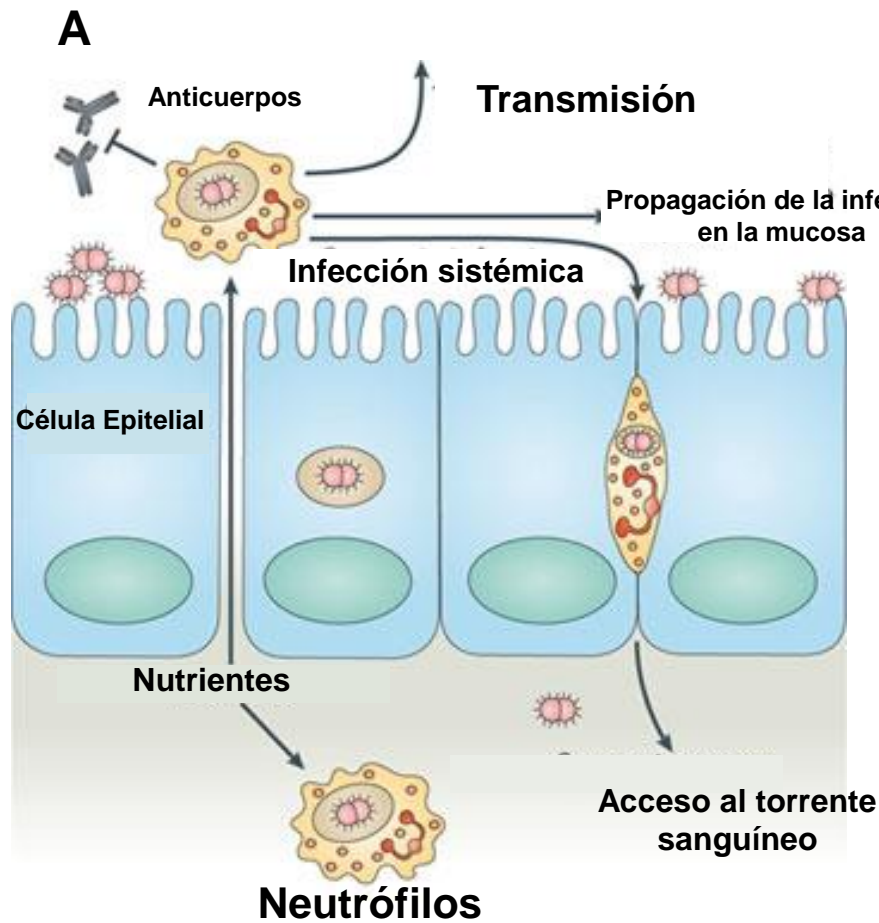
Modificación en contacto con el huésped



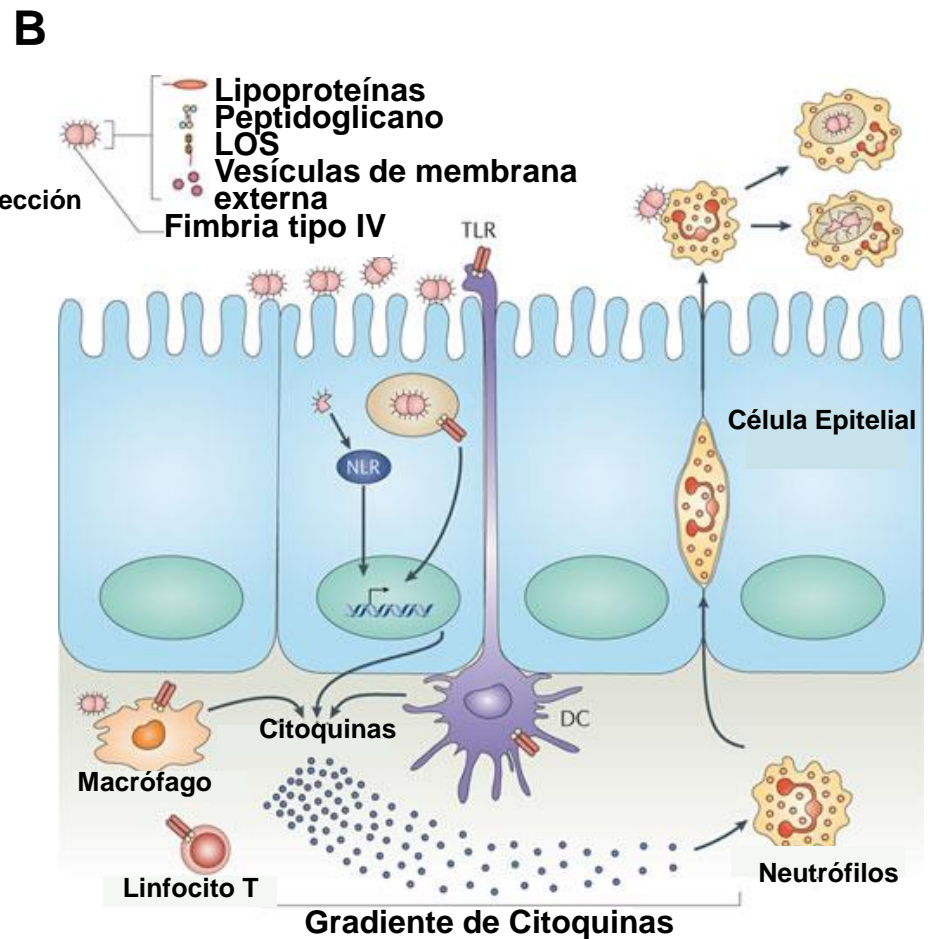
Verde: pilina,
rojo visualización de
fosfoglicerol en su superficie

PG: fosfoglicerol





Nature Reviews | Microbiology



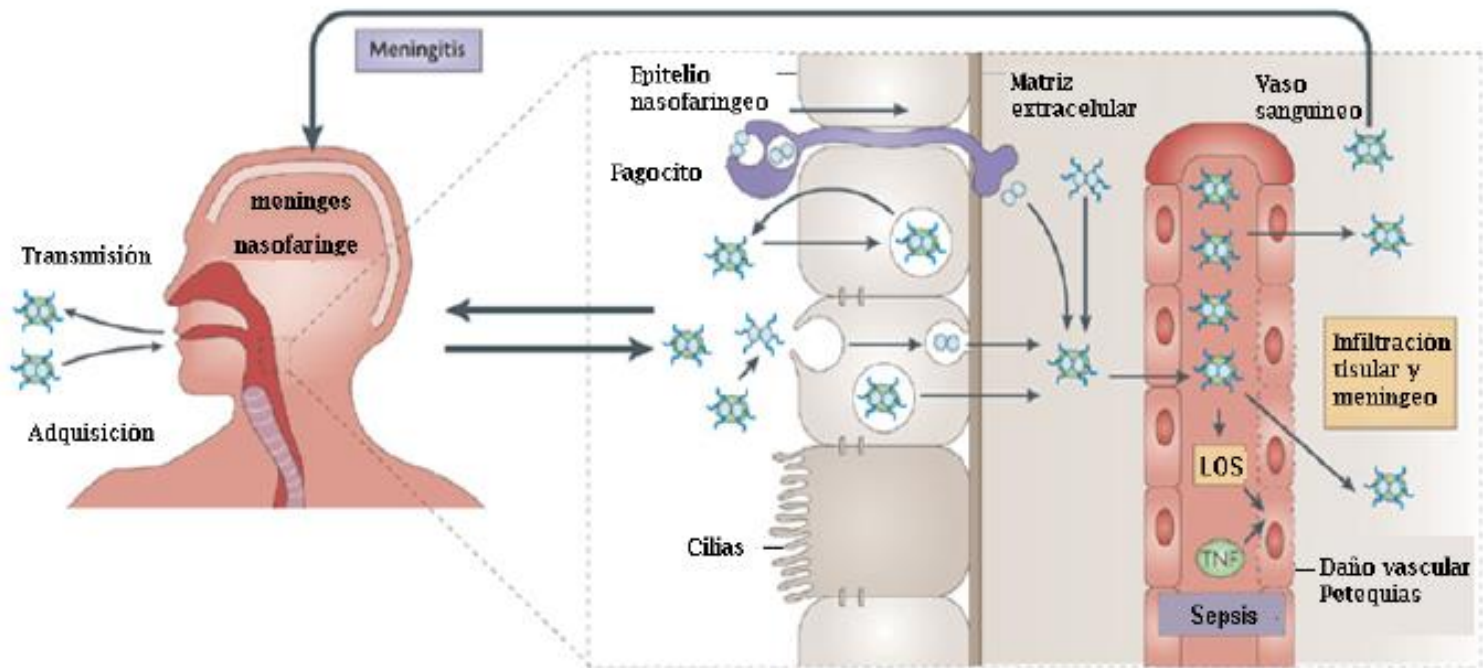
Nature Reviews | Microbiology

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-inflamatorias (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?????

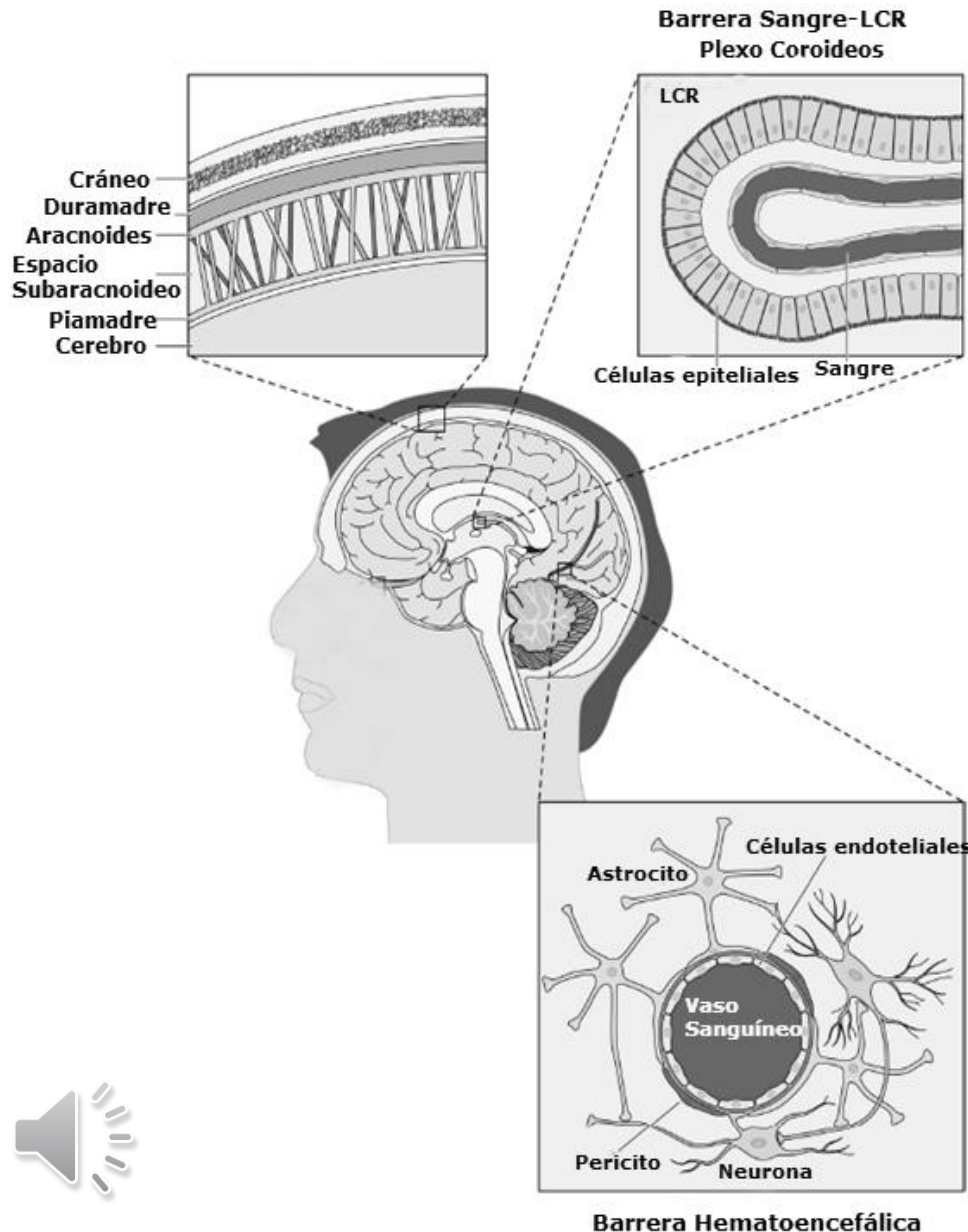
Factores bacterianos propios de cada cepa

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

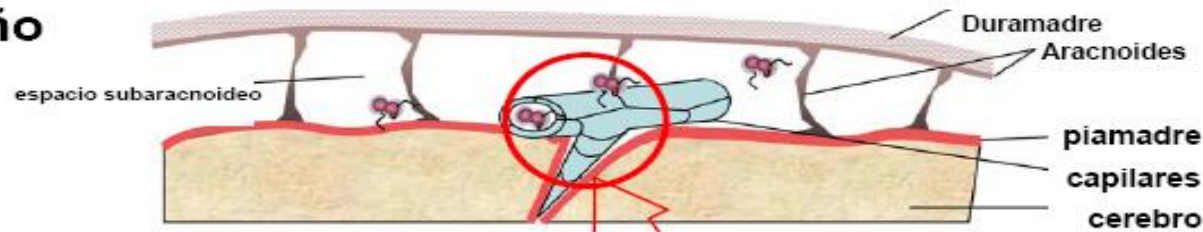


Las células endoteliales están asociadas a una membrana basal, a pericitos y a una capa casi continua de astrocitos, formando la unidad neuronal o barrera hematoencefálica (BHE). Cuando los capilares se convierten en vénulas, las células endoteliales son separadas progresivamente de la membrana basal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

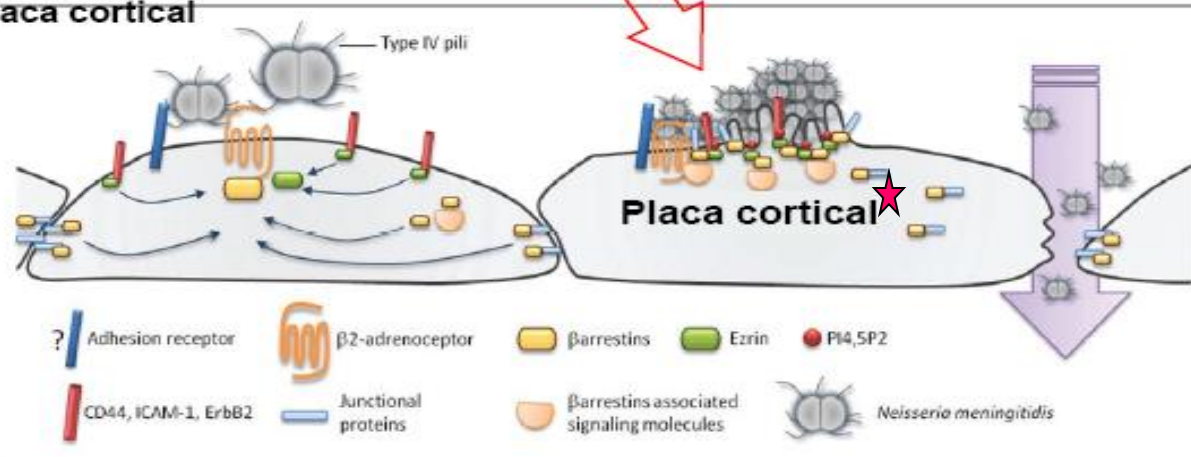


Meningitis

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



★ Placa cortical o placa neuronal son sinónimos

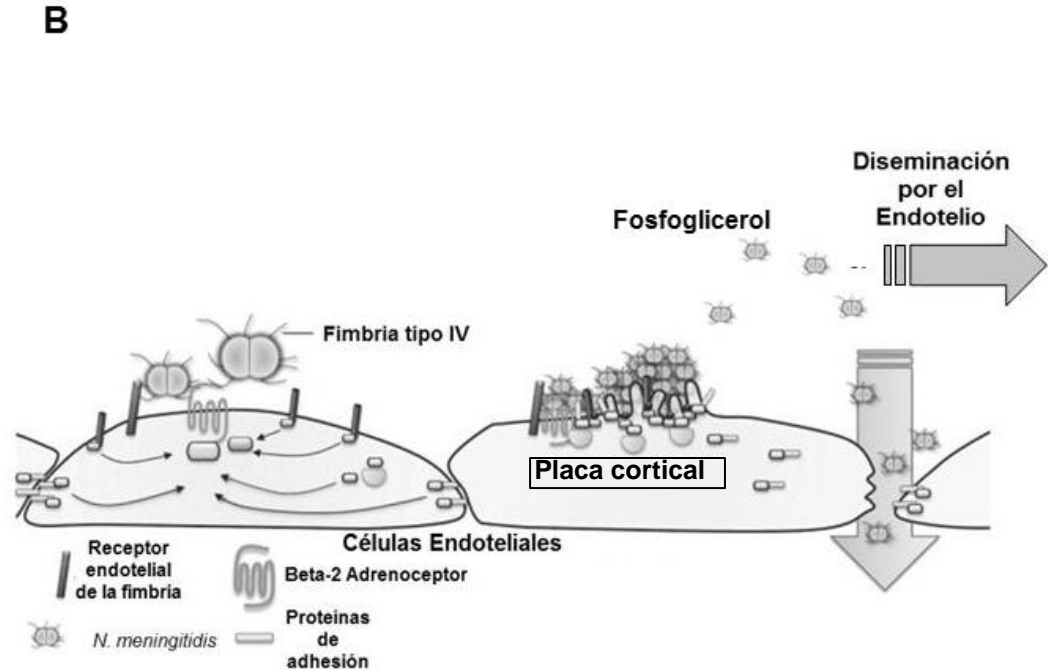
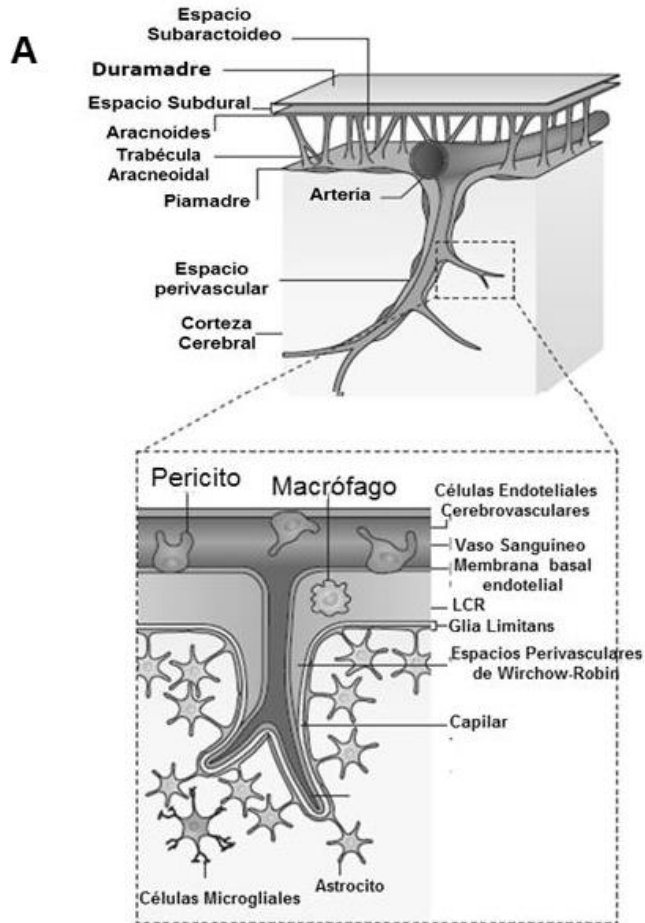
Coureuil et al. 2012

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



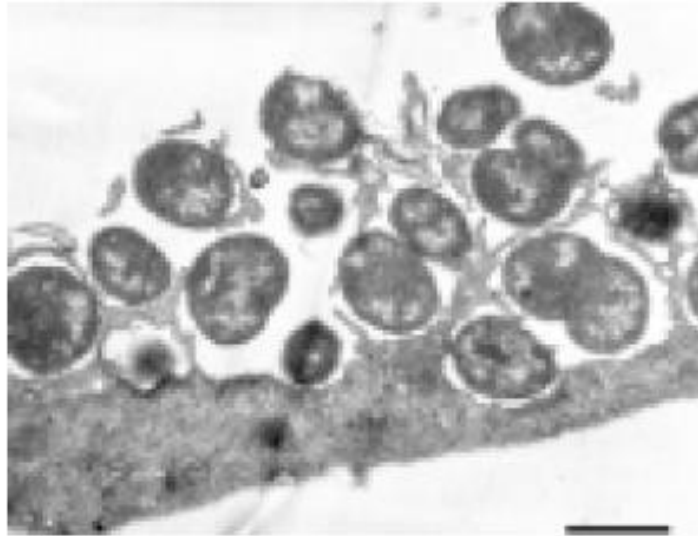
Meningitis



A. Meninges, Barrera Hematoencefálica (células endoteliales, pericito, astrocito) y Espacio de Virchow-Robin. B. *N. meningitidis* formación de la placa neuronal sobre las células ENDOTELIALES y



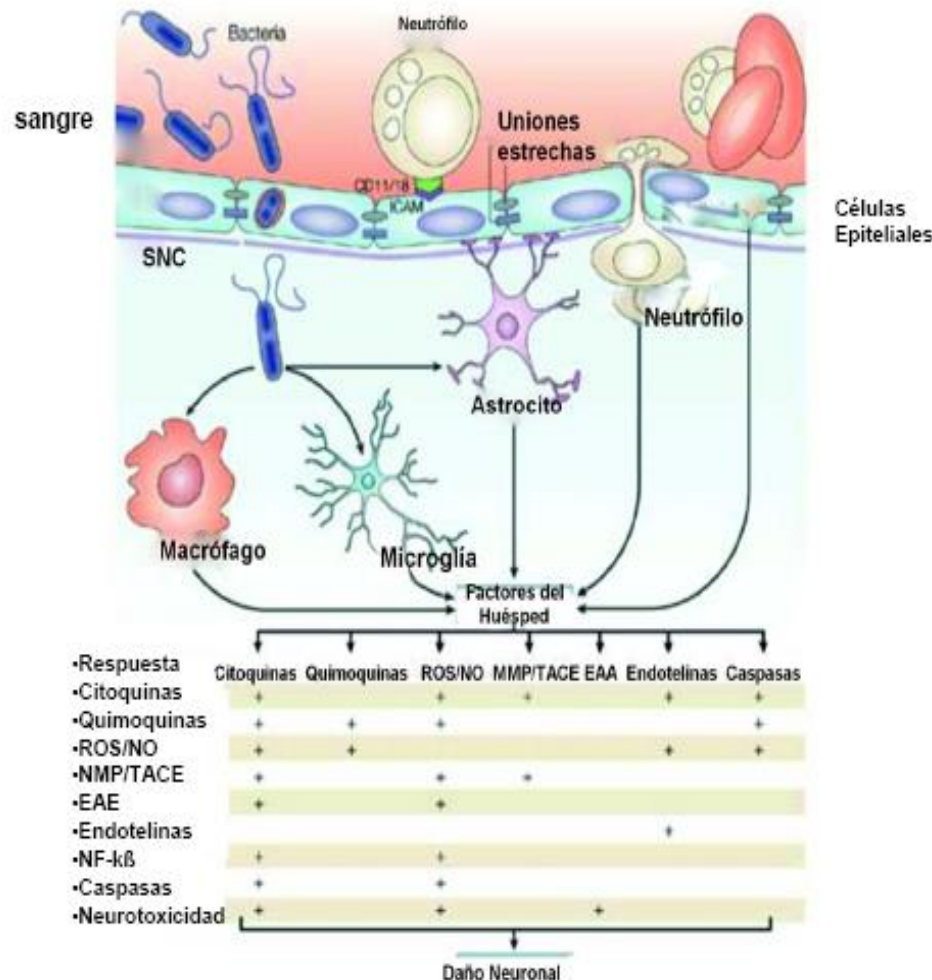
Meningitis



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



General para meningitis bacteriana



Nature Reviews | Neuroscience

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 influjo 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 intracraneal.



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.



Meningococemia

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 meningococo o meningococcemia es el prototipo de la patología mediada por la endotoxina 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 descrita en el SNC. Estas microcolonias son los focos de la sepsis.



Meningococccemia fulminante



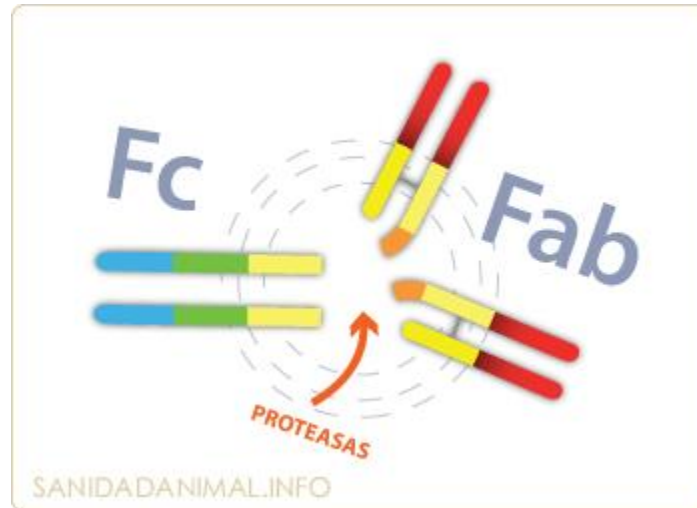
A: Petequias, manifestaciones cutáneas de la sepsis, B: hemorragia intraocular, C: trombosis y gangrena de un infante que sobrevivió a la sepsis, D: hemorragia adrenal durante la sepsis

El diagnóstico temprano es esencial para prevenir las complicaciones



EVASION SISTEMA INMUNE

IgA proteasa



EVASION SISTEMA INMUNE

Cápsula

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

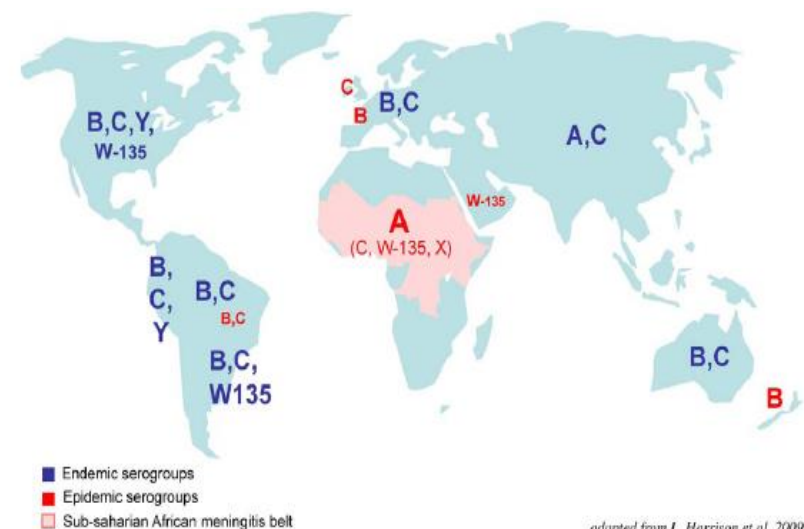
5 serogrupos prevalentes A, B, C, W135, Y

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	(α 1→6)-linked- N-acetyl-D-mannosamine-1-phosphate	Gene operon: <i>mynA-mynD</i>	Africa Asia
B	Sialic acid capsule (5-N-acetyl-neuraminic acid)	Homopolymers of sialic acid	(α 2→8)-linked- N-acetyl-neuraminic acid	Gene operon: <i>siaA-siaD</i>	Mundial
C			Imita estructura humana Inmunógeno Pobre (α 2→9)-linked- N-acetyl-neuraminic acid		Mundial
W135		Heteropolymers of sialic acid-containing disaccharides	Altamente inmunógeno (α 2→6)-linked- 6-D-Gal(α 1→4)- N-acetyl-neuraminic acid		Sud América
Y			(α 2→6)-linked- 6-D-Glc(α 1→4)- N-acetyl-neuraminic acid		América



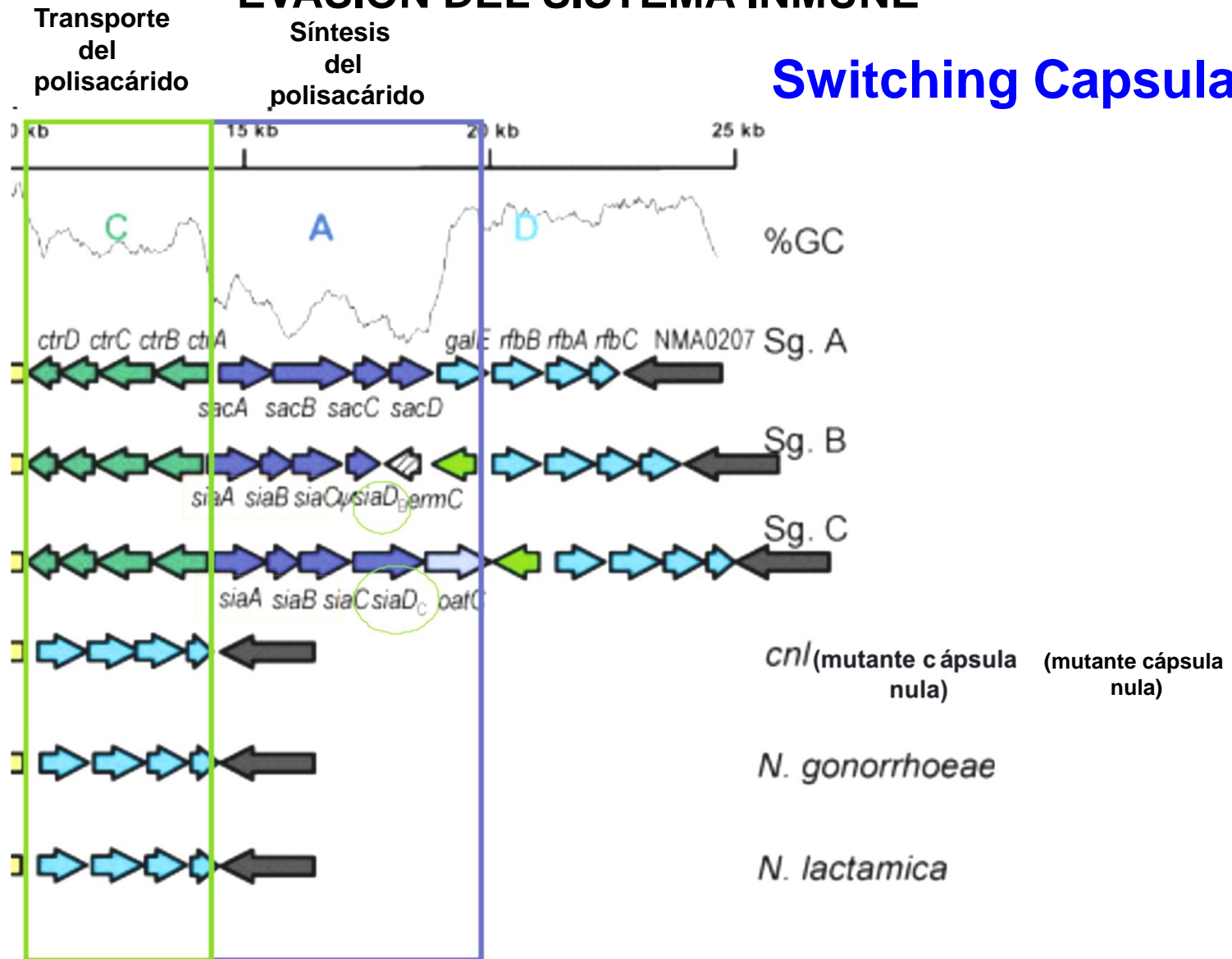
adapted from L. Harrison et al, 2009

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



EVASION DEL 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

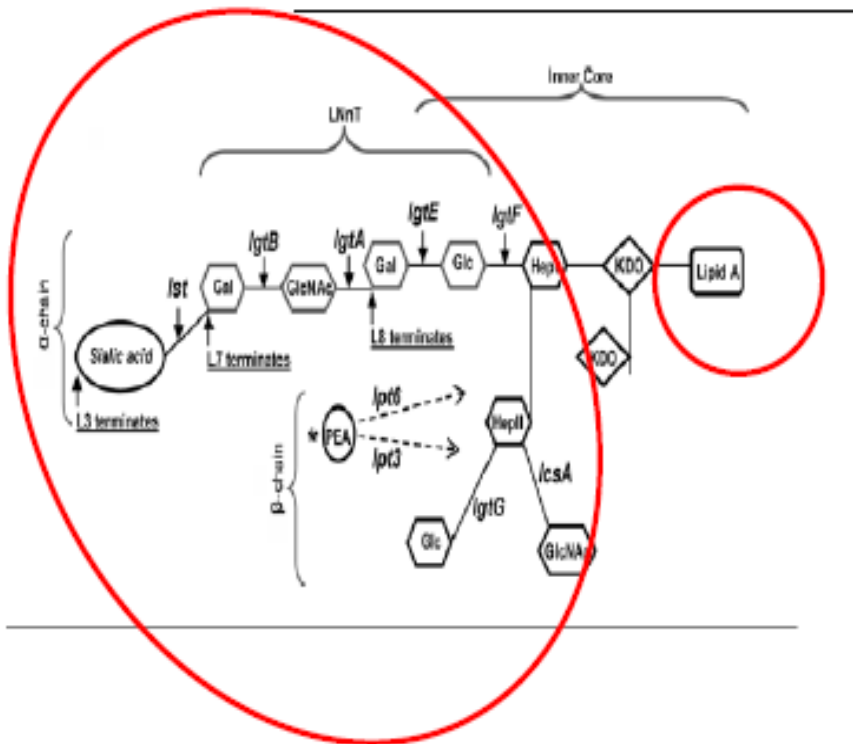


EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Sialinación de LOS (lipooligosacárido)

La región LNnT es inmunogénica.
Se conocen 12 inmunitipos

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

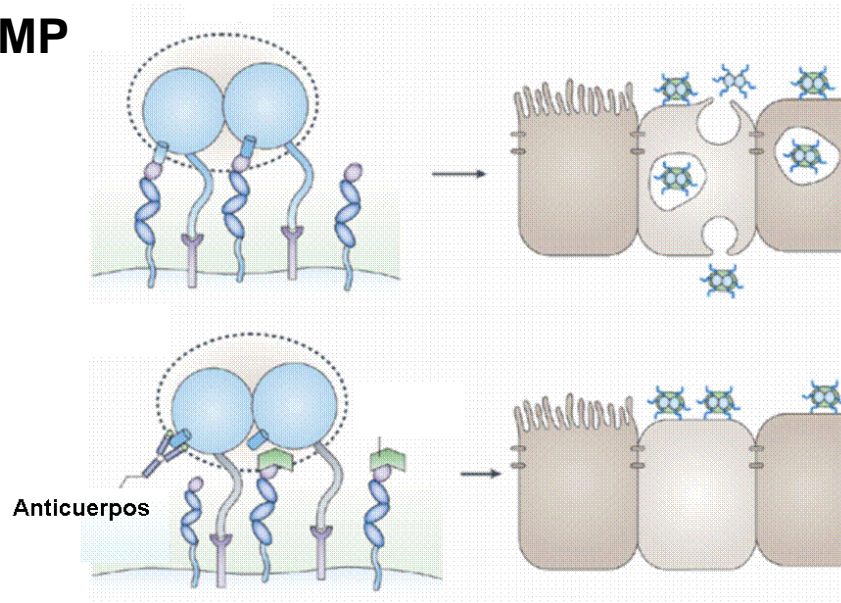
Variación Antigénica

Vástago de la fimbria

Opa

Opc

Otras OMP



Opa Variación de fase

A-b-c-d

OpaA

OpaA

a-B-c-d

OpaB

a-b-C-d

OpaC

a-b-c-D

OpaD

Variación antigénica

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

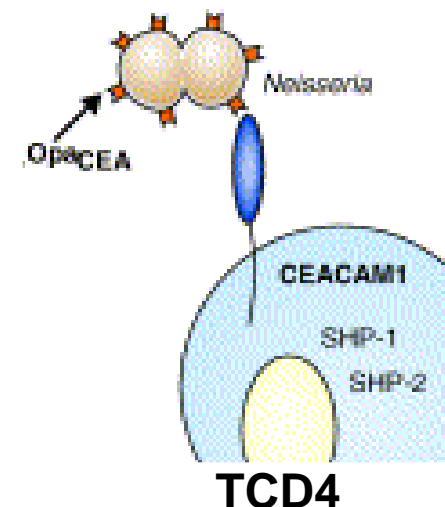


EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNE

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 antigénica

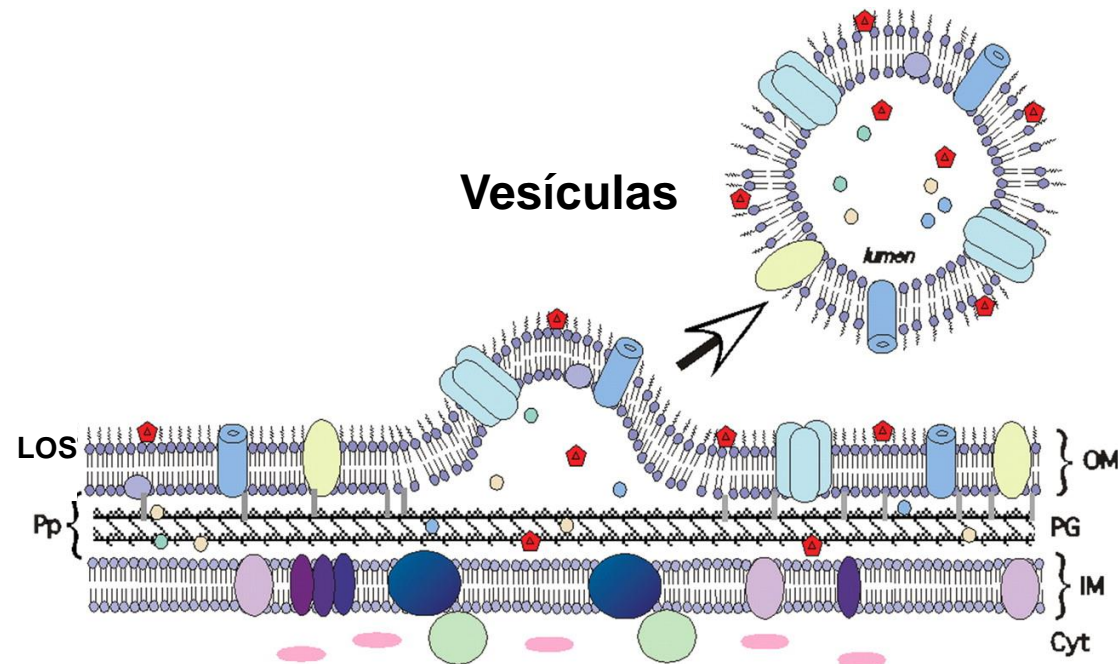
(ej. PorA tiene afinidad por C4bp, C4-binding protein, inhibe la vía clásica y de las lectinas). (PorB tienen afinidad el factor H, principal función regular la vía altera).

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

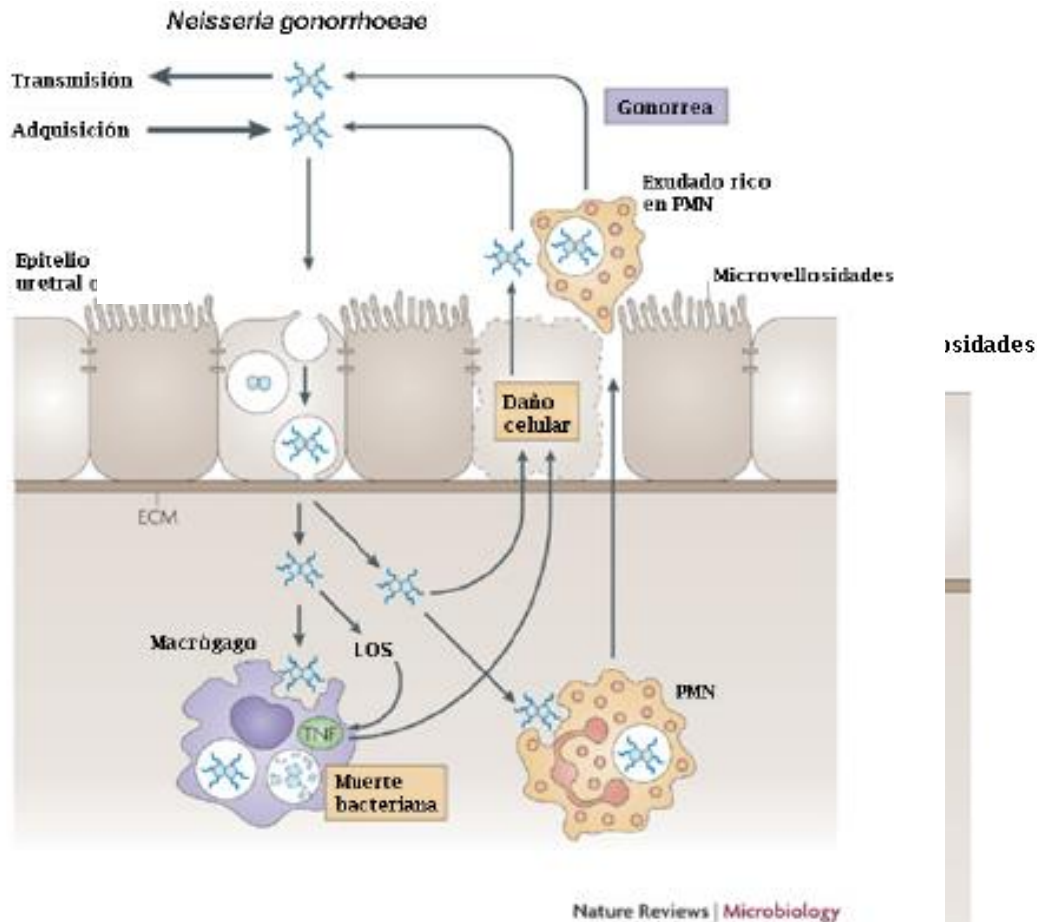
IM: membrana Interna

Cyt: Citoplasma



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

URETRITIS



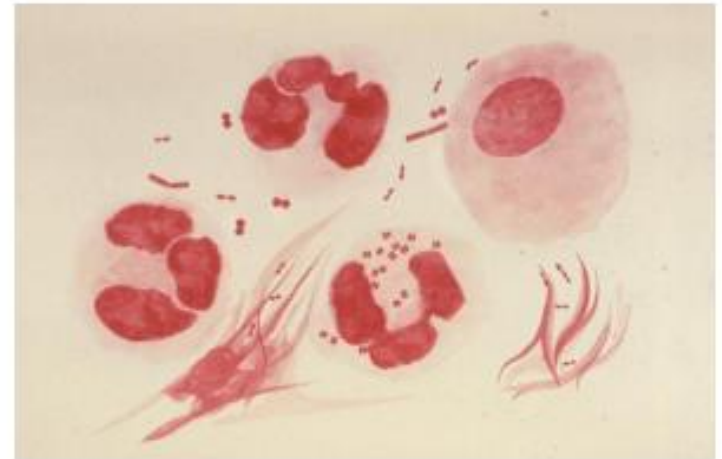
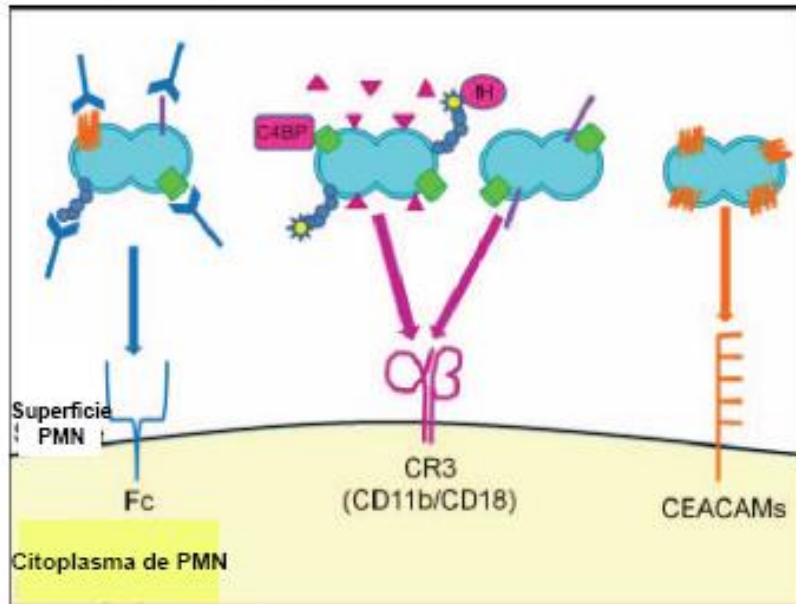
Internalización mediada por receptores de asialil-LOS

Gran influjo de PMN, descamación celular (exudado purulento)

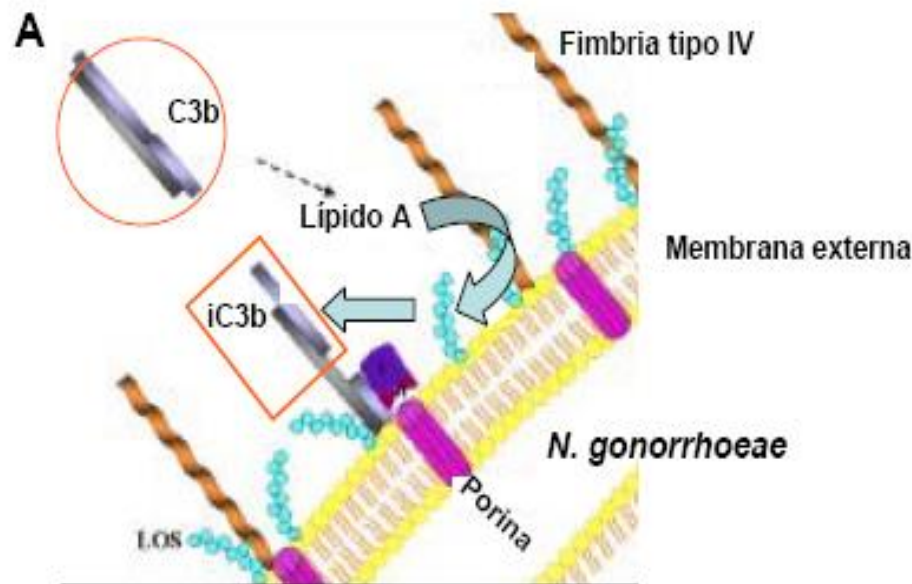
La queratinización del epitelio post-menarquia, Previene la colonización de la vagina



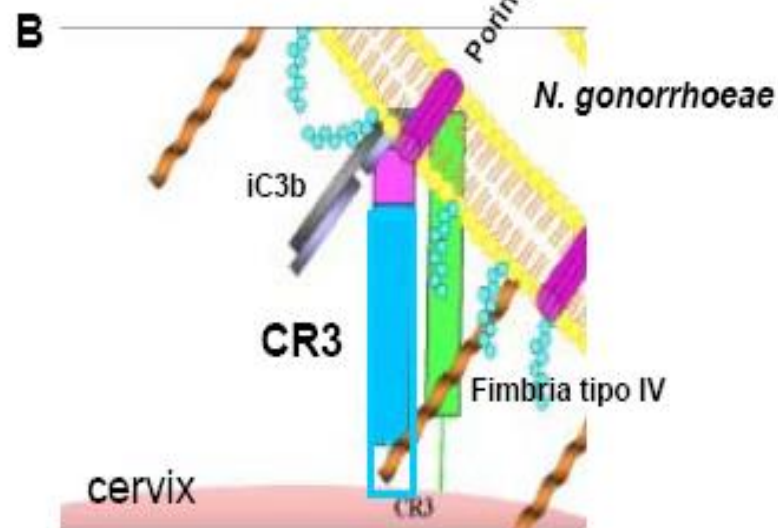
La uretritis se caracteriza por un importante influjo de PMN, sin embargo estos no pueden eliminar la infección.



CERVICITIS Interalización bacteriana mediada por complemento



No produce respuesta
inflamatoria, la cervicitis
es asintomática



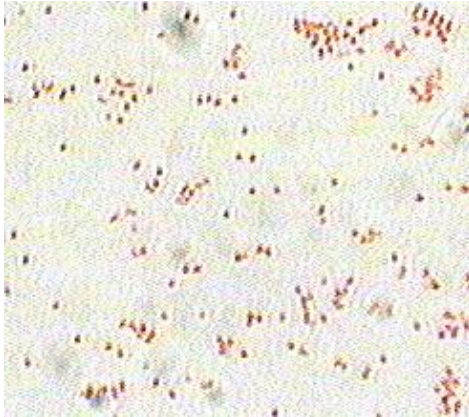
CR3 es el receptor primordial que promueve la infección en el cervix.



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 aegyptius



Haemophilus influenzae **Biotipos y Serotipos**

Serotipos y Biotipos de <i>Haemophilus influenzae</i>								
Biotipos	N° de Aislamientos	Serotipos						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

Diseminación contigua
Dentro de las vías aéreas
Altas y Bajas

Invasión del
epitelio
respiratorio

**EPIGLOTTITIS
NEUMONIA**

BACTERIEMIA

**MENINGITIS
CELULITIS
ARTRITIS SEPTICA**

OTITIS MEDIA

SINUSITIS

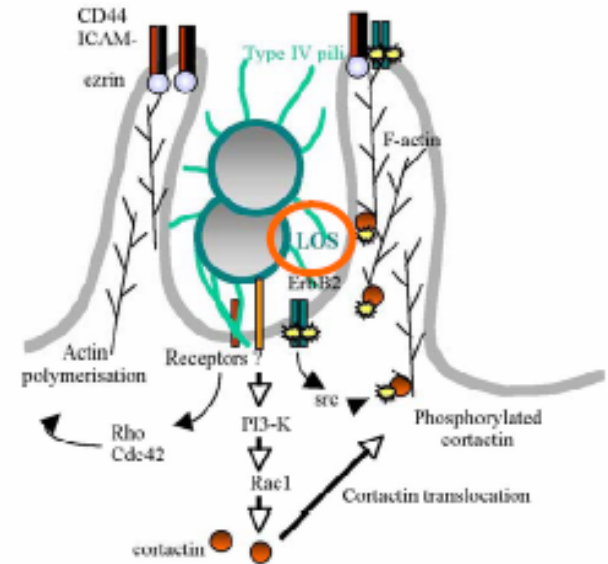
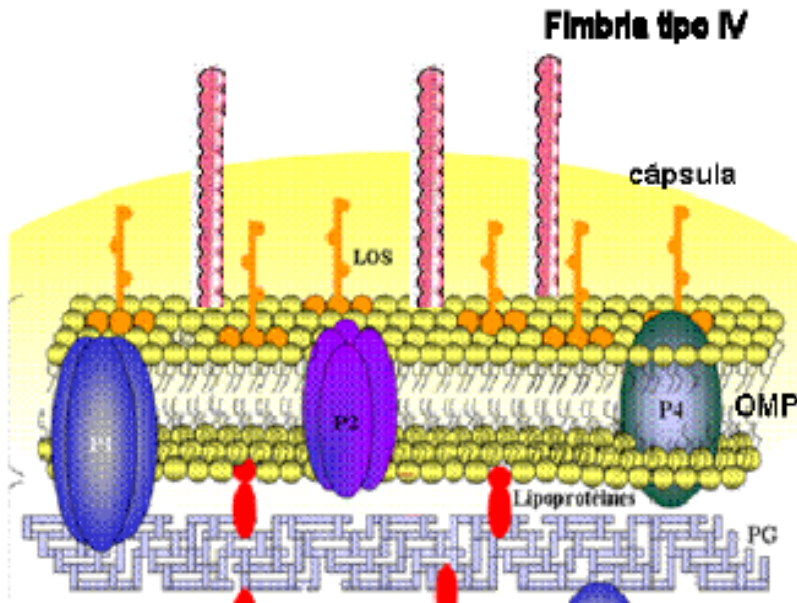
Frecuentemente no capsulados

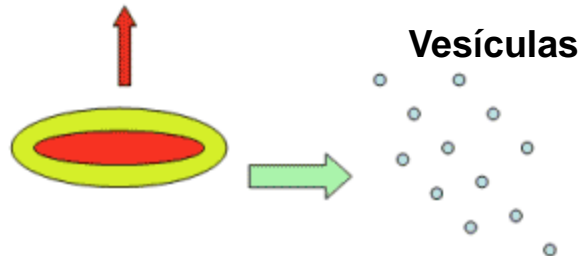
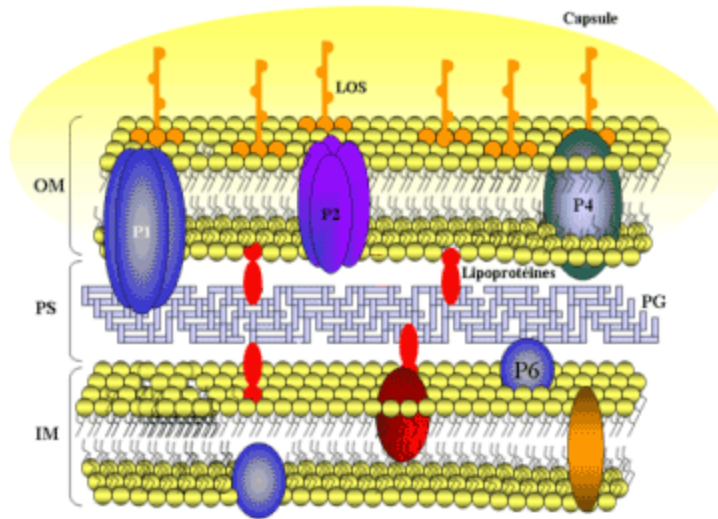


Haemophilus influenzae b

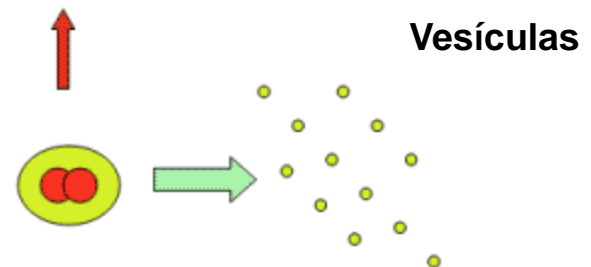
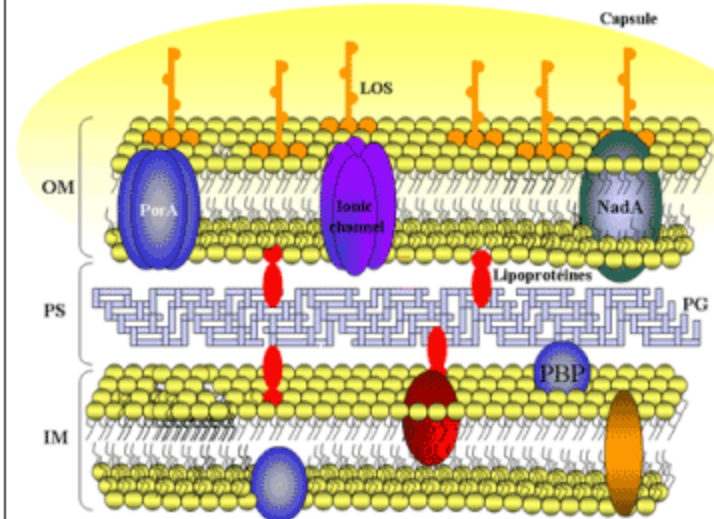
Estilo de vida semejante a *N. meningitidis*

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





Haemophilus influenzae



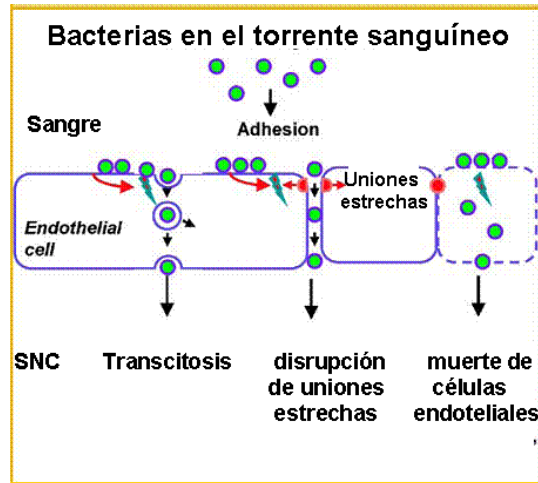
Neisseria meningitidis



Haemophilus influenzae b

Invasión: (bacteriemia): Cápsula

Daño:



Evación del sistema inmune:

IgA proteasa.

Cápsula.

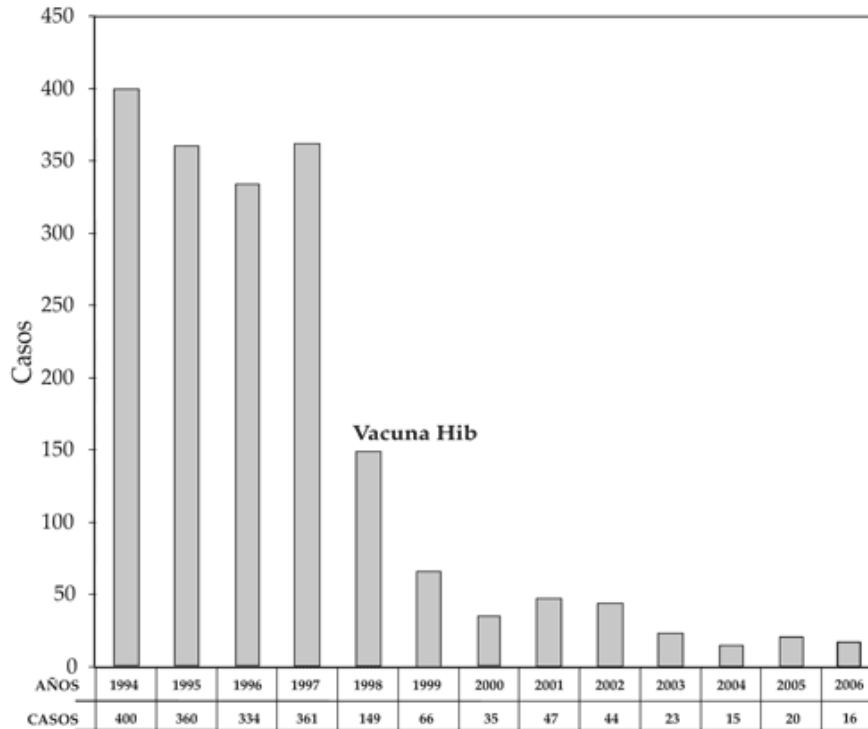
Variación Antigénica de OMP.

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 serotificables (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

HMW

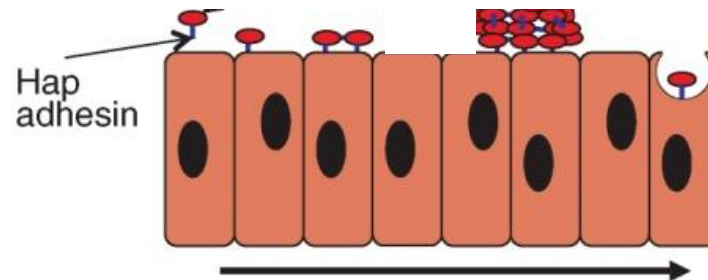
Hia

muestra tropismo hacia las células conjuntivales humanas

Los aislamientos que expresan Hia no expresan HMW

Haemophilus

Microcolonias



Adhesión Agregación Invasión

Hap:
Adherencia
Microcolonias
Invasión
Biopelículas

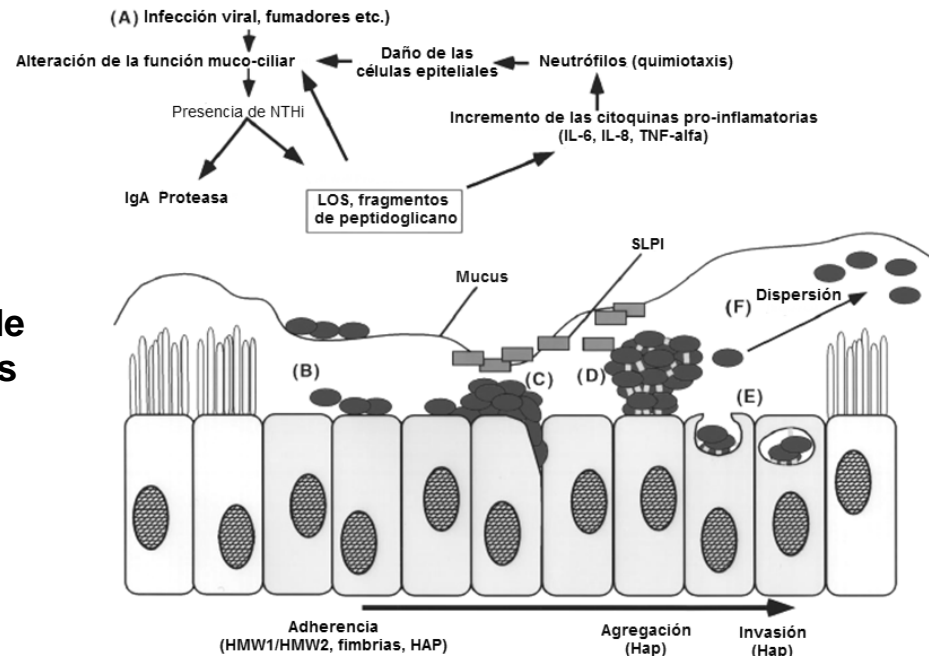


Mecanismo de persistencia de los NTHi en el tracto respiratorio del Adulto.

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.

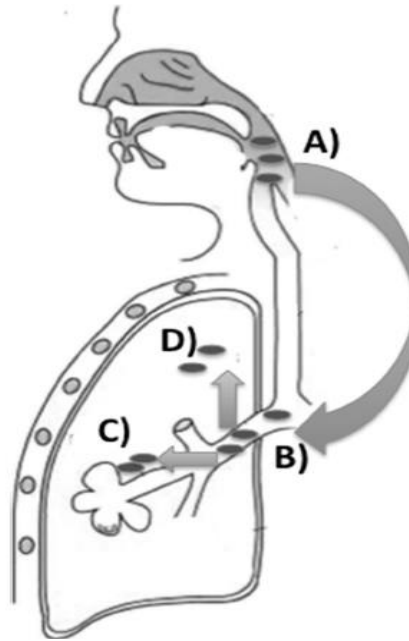
*SLPI (el inhibidor de la elastasa de los neutrófilos) que es un componente natural de las secreciones respiratorias hace que Hap permanezca unida a la bacteria favoreciendo la agregación y facilitando la persistencia. Hap junto con otros promueven la invasión a las células epiteliales al resguardo del sistema inmune. Cuando descende 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.



*Su función principal es prevenir la acción deletérea de las serinoproteasas presentes en el foco inflamatorio.



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.

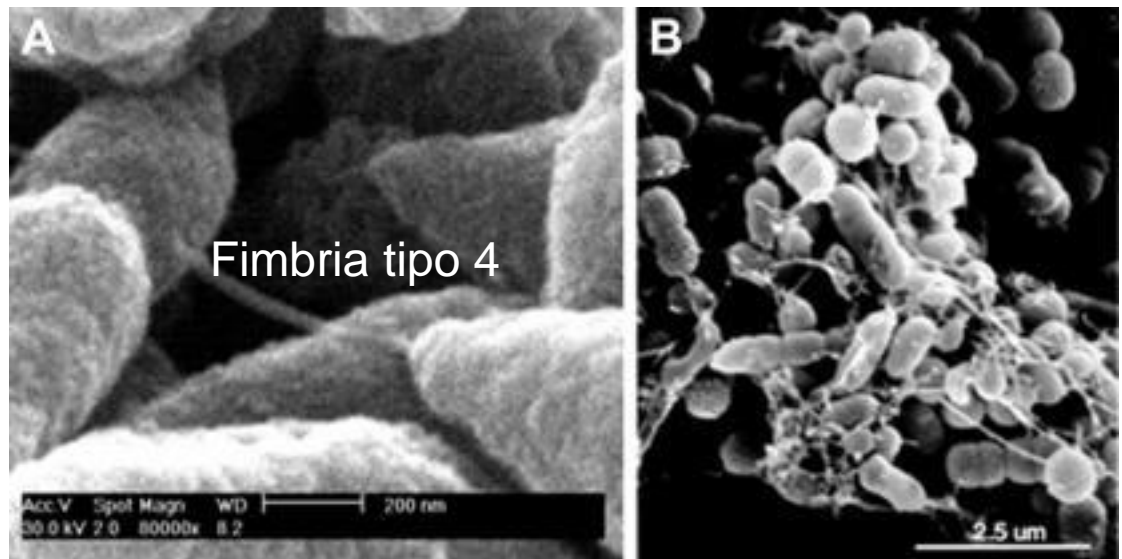


Otitis Media causadas por *Haemophilus influenzae* no capsulados (NTHI)

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.

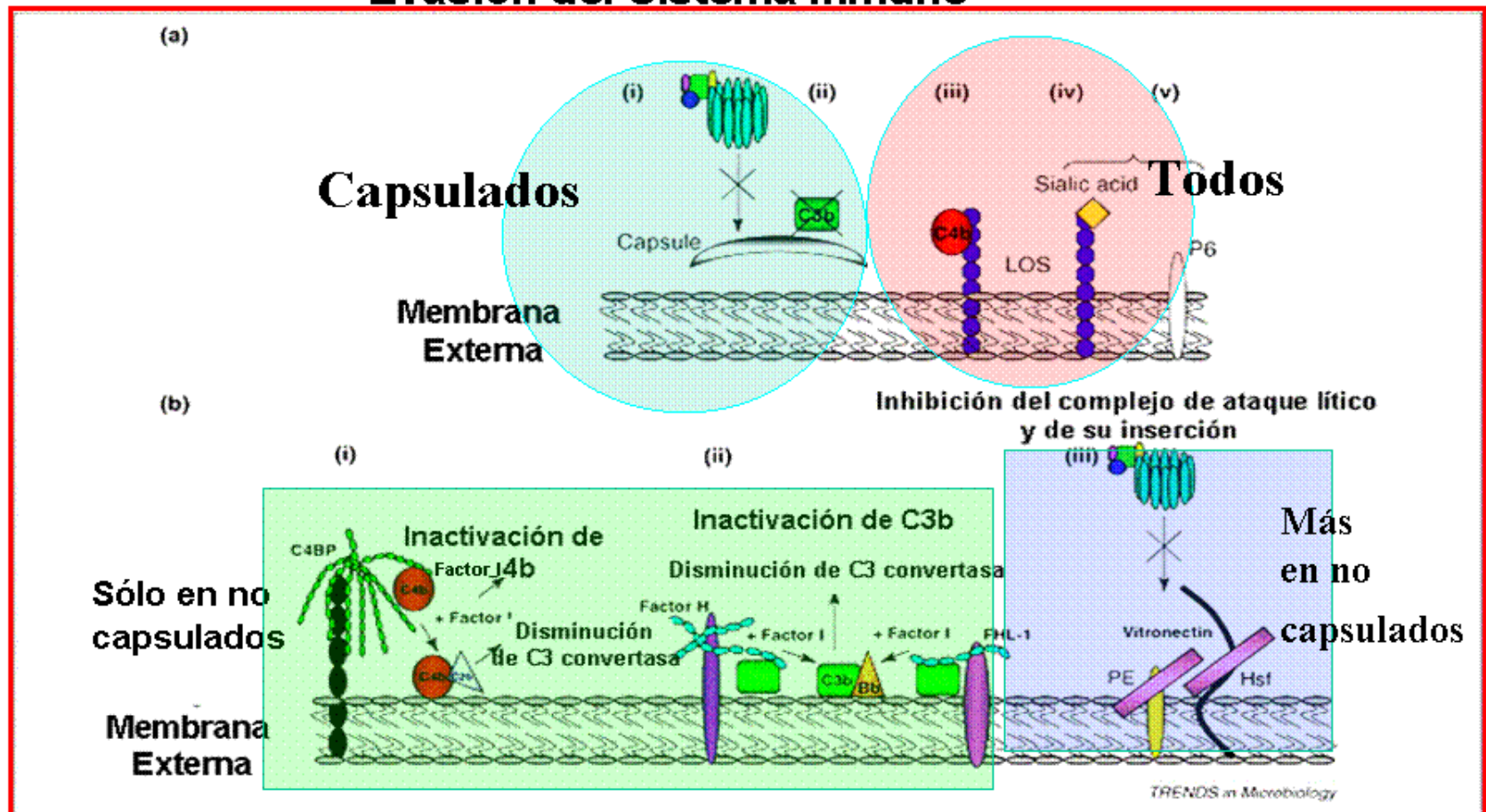
Se ha demostrado que NTHI se establece en biopelículas en el oído medio

Difícil erradicación



Haemophilus influenzae no capsulados (NTHI)

Evación del Sistema Inmune



- (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 croncroide: 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.**



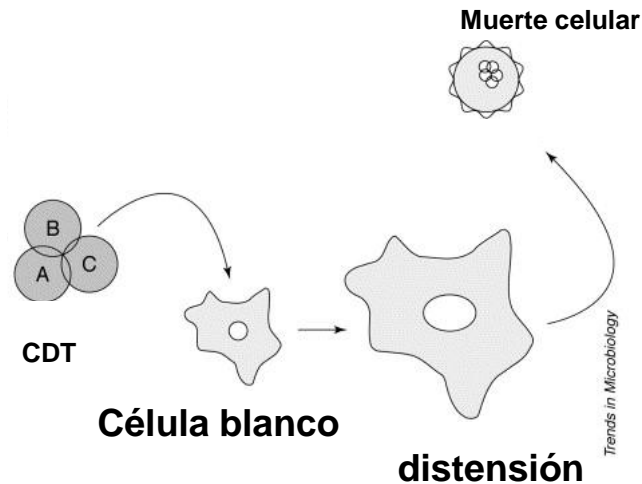
Haemophilus ducreyi

Daño: por acción de una toxina

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

Citotoxina (cytolethal 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

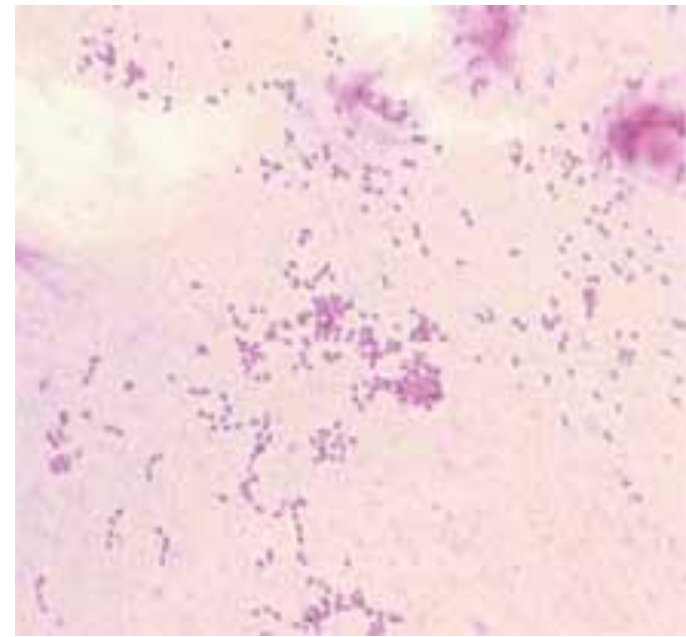
- Es una bacteria extracelular que se adhiere a los componentes de la matriz.
- Posee OMPs que provocan el depósito de fibrina en su superficie.
- Durante el desarrollo de la lesión que va de pústula, mácula, ulcera, existe un importante influjo de PMN y macrófagos, que colaboran con la acción de la 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 anorrectal. 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.**



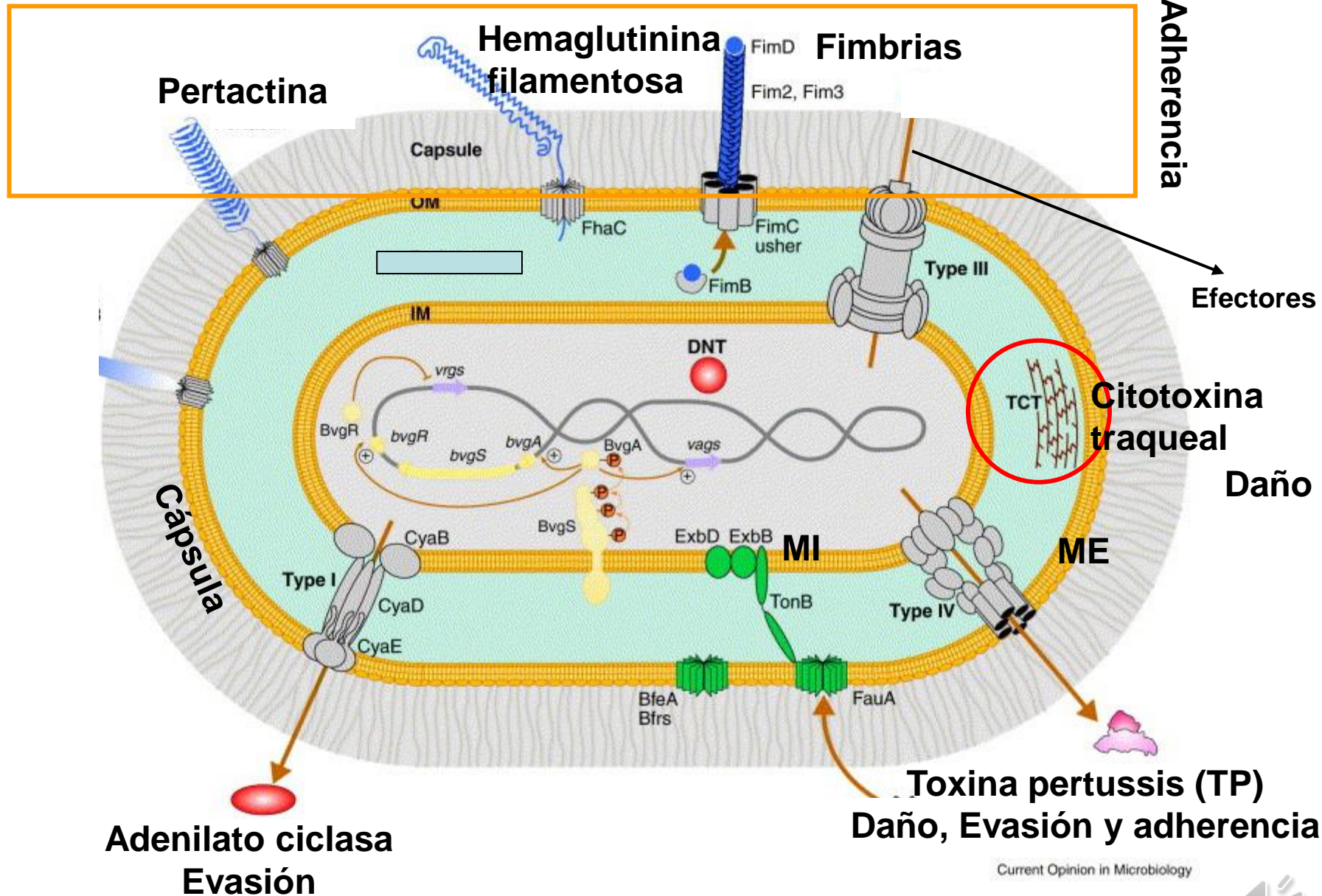
**Daño y Evasión del Sistema Inmune
por acción de toxinas
(una de ellas colabora en la adherencia)**

Cápsula ????

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



Bordetella pertussis



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 y da lugar al fenómeno denominado “modulación de fases” originando 3 estadios fenotípicos:

- 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

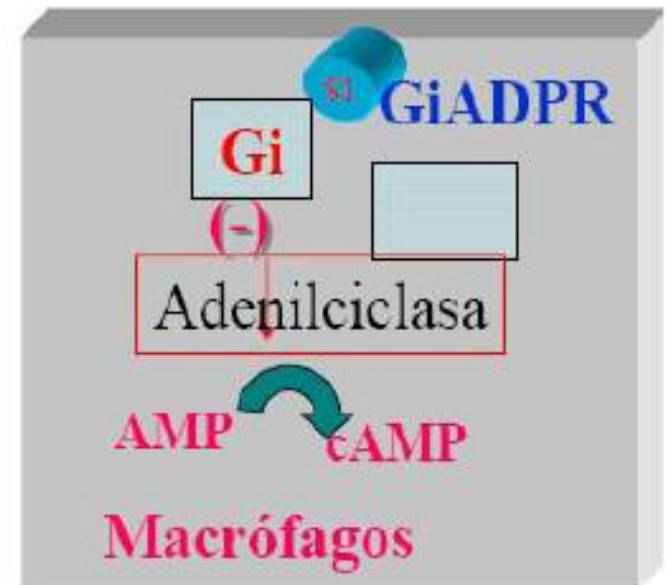
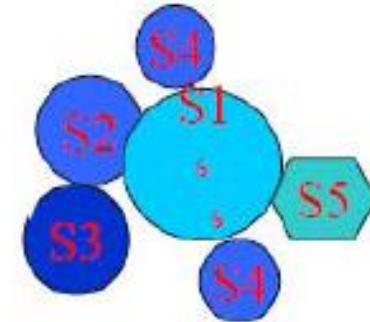
Adhesina



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.

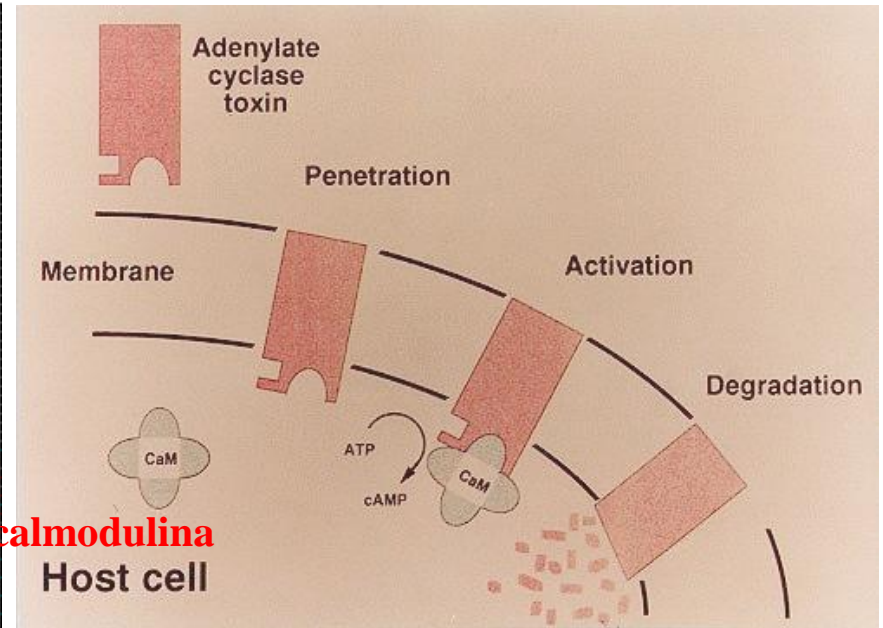
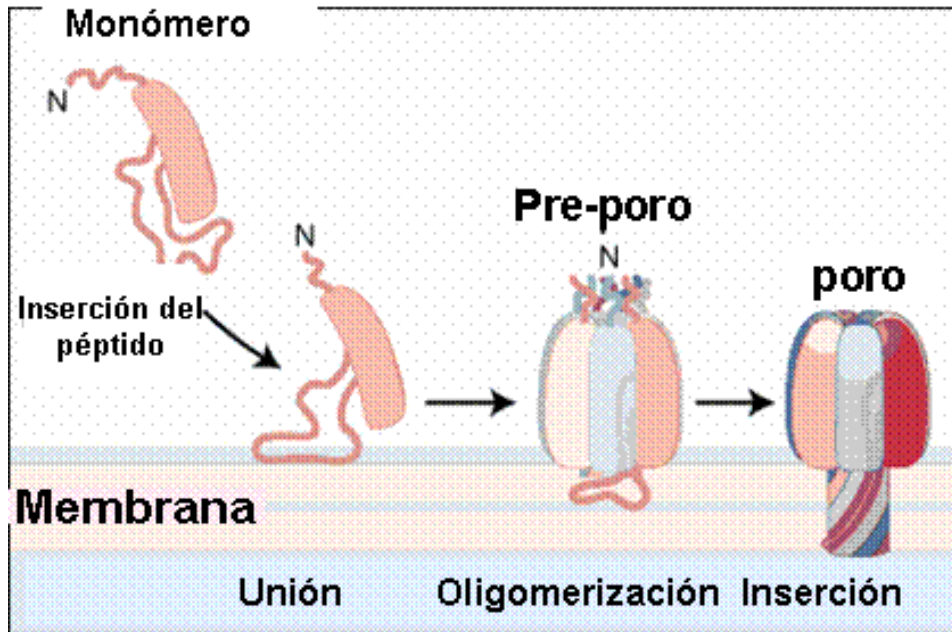
Acción sistémica:

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



Adenilato Ciclasa (AC) de *B. pertussis*

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



Como la 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.

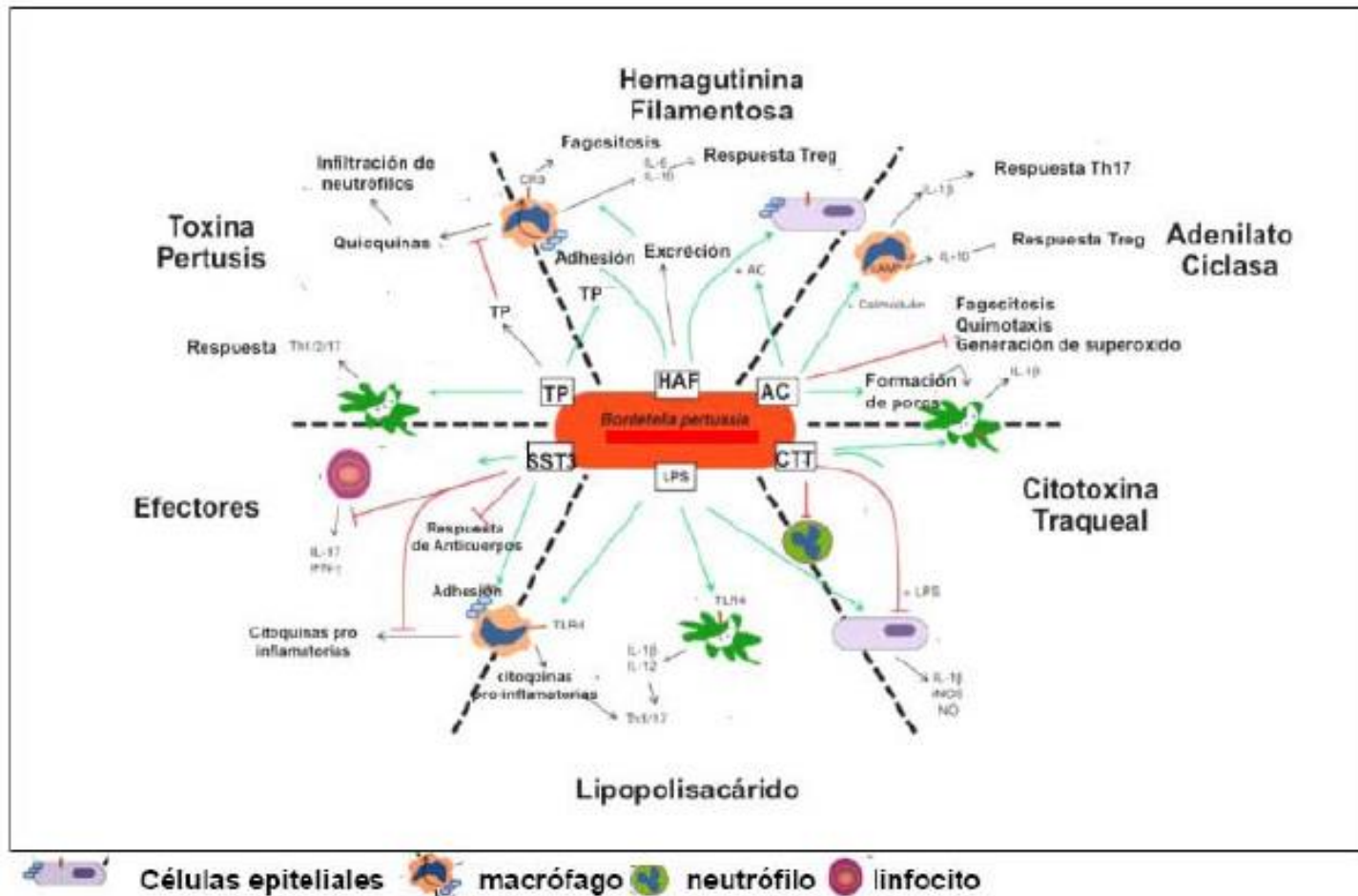
Se altera el “ clearance” normal del moco, bacterias etc.



Infecciones secundarias bacterianas.

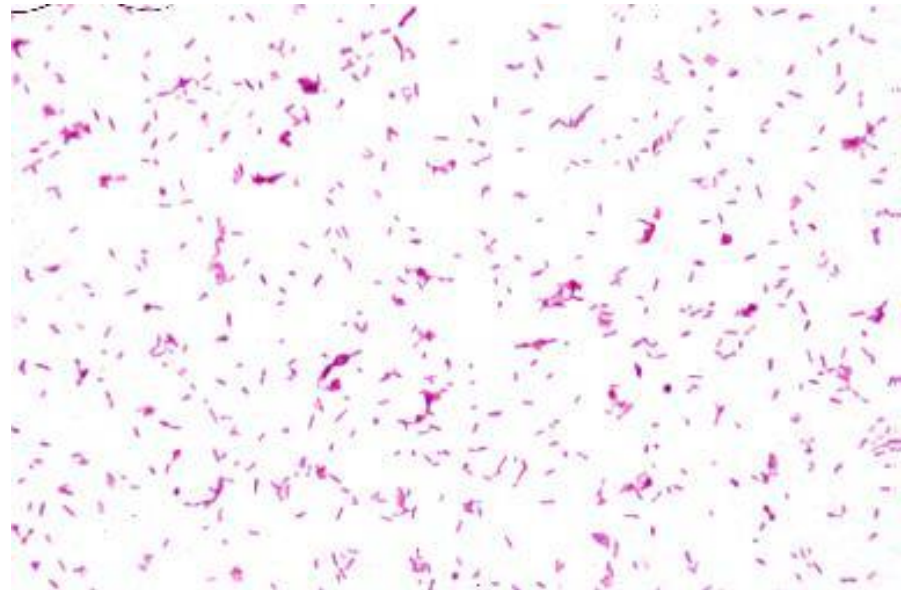
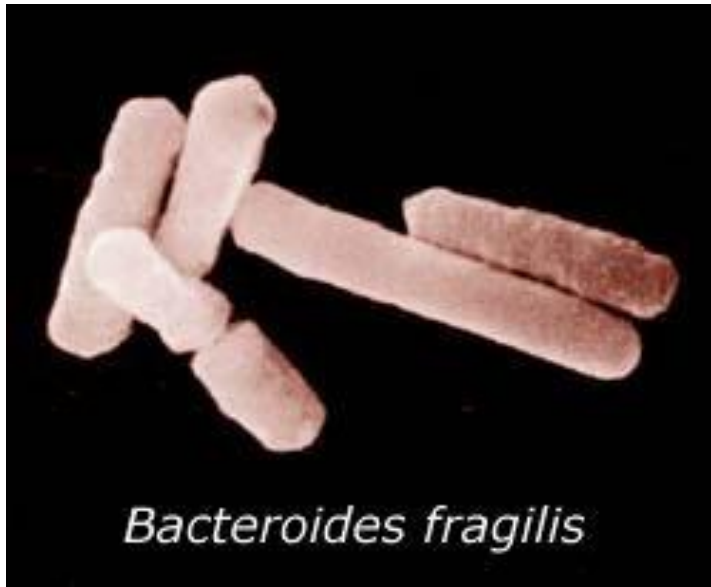


Solo para entender la interacción de los diferentes factores bacterianos en la patogenia de la enfermedad



Bacteroides fragilis

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



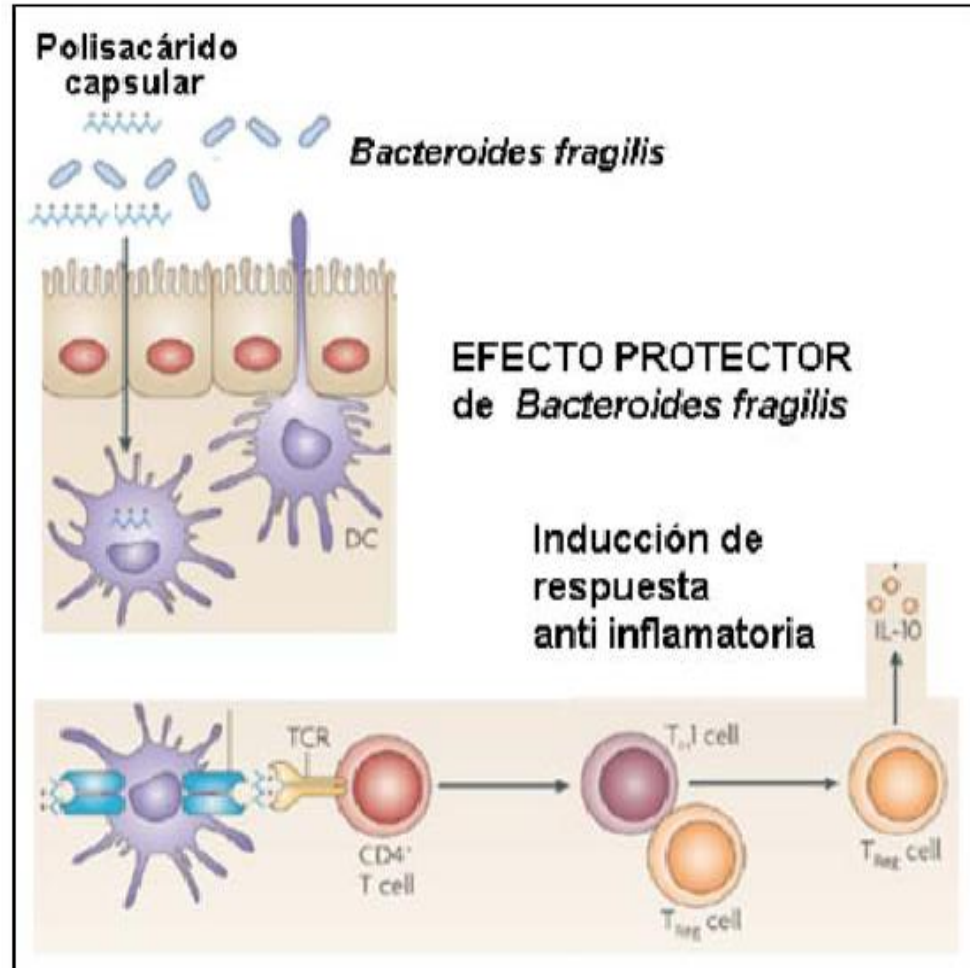
Flora normal de colon, principalmente (genitales externos, boca, etc)



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.

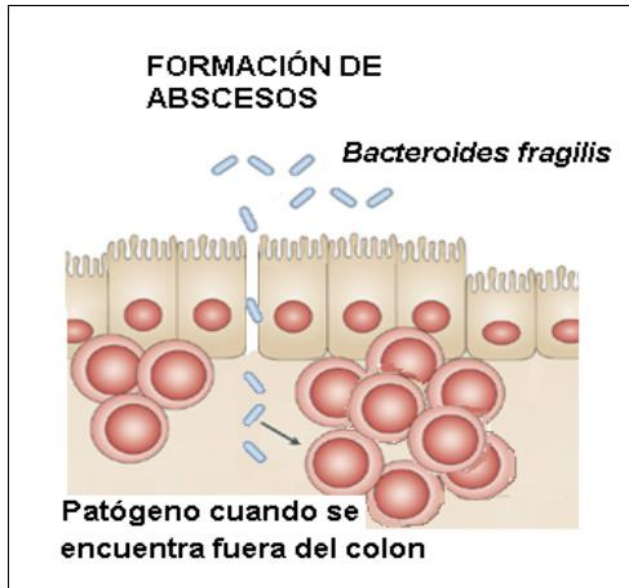


En la lámina propia o en los nódulos linfáticos mesentéricos.

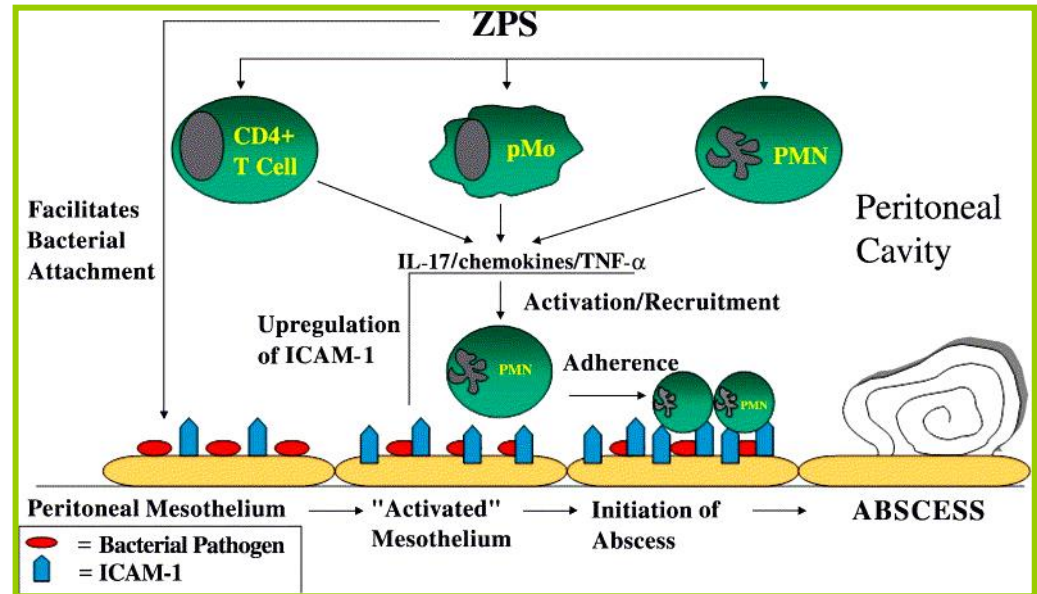


B. fragilis

LO MALO



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 transposón conjugativo.**



¡¡¡Muchas Gracias !!!

