



Curso “Microbiología General”
Mecanismos defensivos del
hospedero humano I

Prof. Marta Gajardo R.

Mayo 2 de 2011



FACULTAD

ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD DE CHILE

1911-2011

Mecanismos defensivos del hospedero humano: Sistema Inmune

- Conjunto de barreras anatómicas y de reacciones defensivas que protegen al hospedero frente a la infección.
- Constituyen un sistema integrado de defensas que otorgan **Inmunidad**.
(inmunitas: estar protegido)
- **Inmunología: estudio de la Inmunidad Innata y Adquirida**

Inmunidad Innata

(natural o nativa)

- Estado de protección que depende de defensas no-específicas como:
 - Piel y membranas mucosas
 - Fagocitosis de microbios (reconocimiento “grueso”)
 - Inflamación
 - Sistema del complemento
- Está presente desde el nacimiento
- Se activa rápidamente ante el estímulo microbiano

- Constituye la primera barrera defensiva contra la infección:

Impide o limita la invasión y diseminación microbiana, de sus componentes y/o productos, a través de los tejidos del hospedero

- Presenta menor especificidad que la inmunidad adaptativa
 - No deja memoria inmunológica
- Distingue lo propio: no reacciona a “lo propio”
 - Se autolimita

Componentes

1. Barreras epiteliales:

Piel y Mucosas

Elementos físicos y químicos

2. Células:

Fagocitos, células NK, mastocitos, eosinófilos

3. Moléculas:

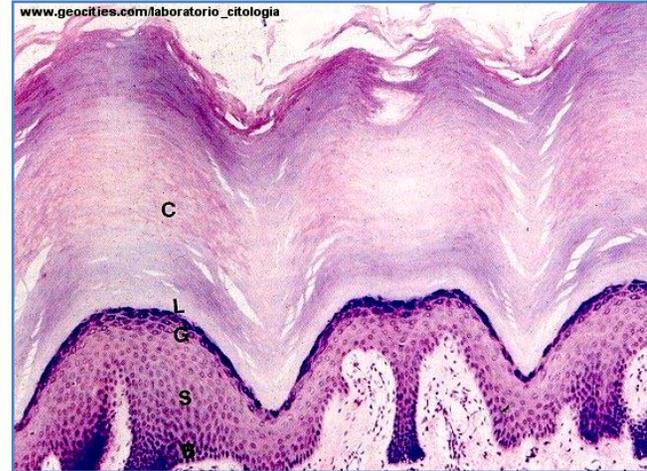
Proteínas de Fase aguda, Interferón,
Complemento

1. Barreras epiteliales: Piel y Mucosas

- Son las principales puertas de entrada para patógenos.
- Pinchazos, inyecciones, picaduras, cortes, heridas, quemaduras
- ~15% del peso seco del cuerpo y ~2m² de superficie

Piel: Dermis y epidermis

- **Dermis:** Porción interna, más gruesa, de tejido conectivo
- **Epidermis:** Porción externa, muchas capas de células estrechamente unidas entre sí.



- **Capa keratinizada:** Sobre epidermis, recambio permanente
- Piel intacta es casi impenetrable: capas de células muy unidas, descamación y sequedad.
- Presencia de microbiota comensal: compite por adherencia y nutrientes

Factores Químicos en Piel

Secreciones de glándulas sebáceas: sebum

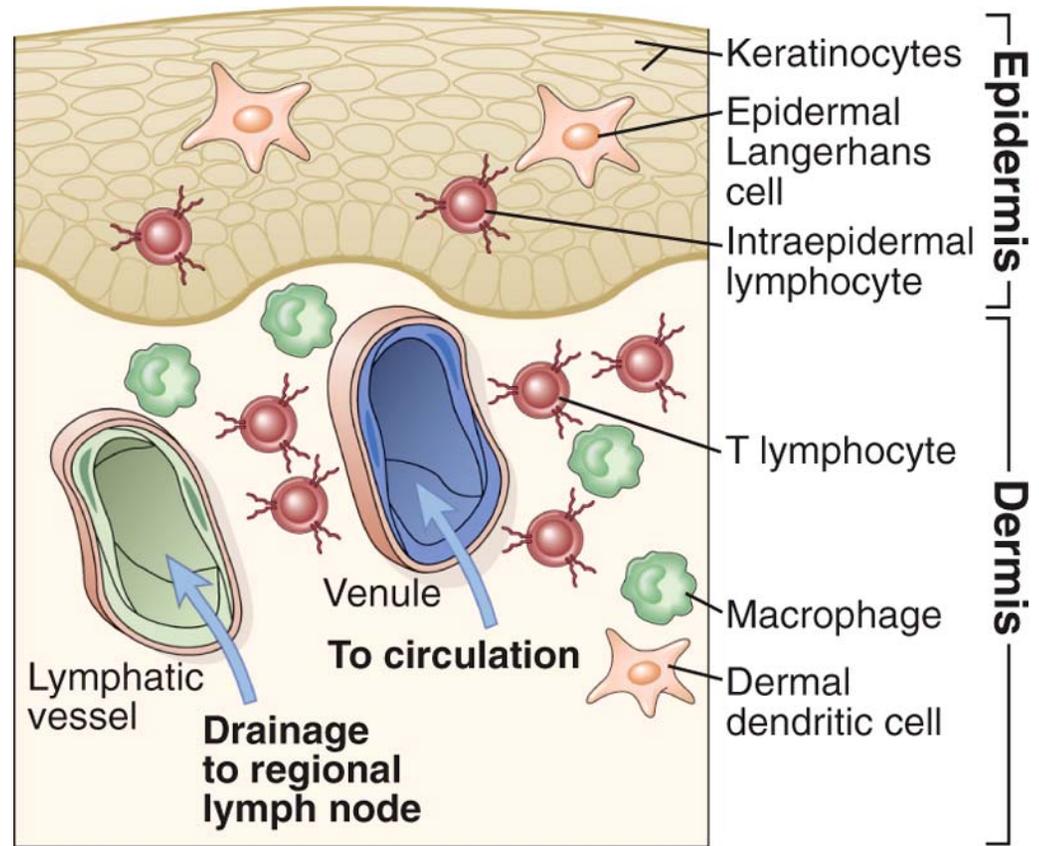
Propiedades antibacterianas y antifúngicas.
pH bajo: entre 3 y 5, dificulta crecimiento de
microbios

Secreciones de glándulas sudoríparas: transpiración

Ayuda a mantener temperatura corporal, elimina
ciertos
desechos y limpia de microorganismos

Ambas contienen **lisozima o muramidasa**

Células defensivas intraepiteliales: Celulas de Langerhans (dendríticas), Lifocitos B y T

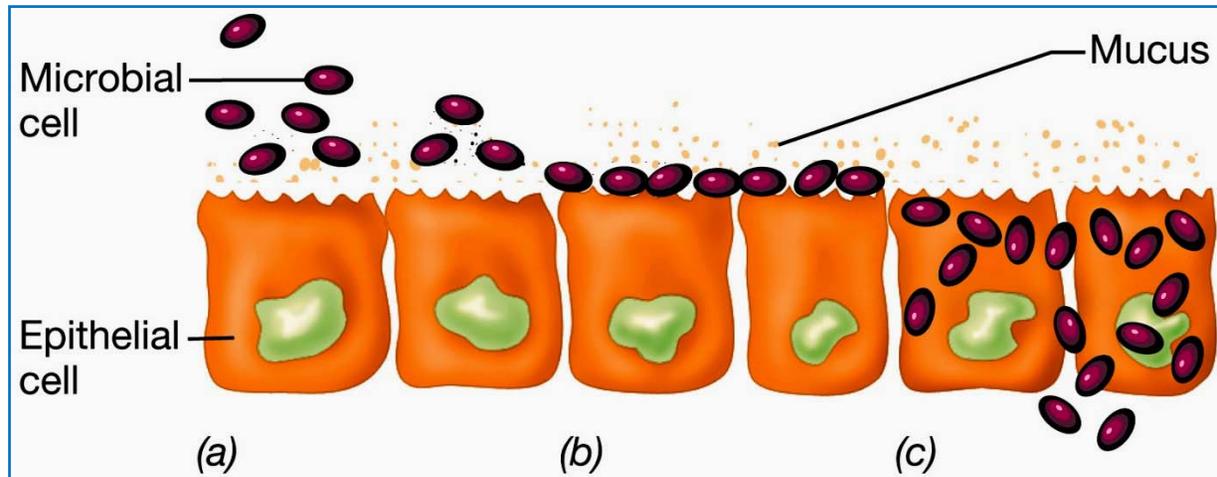


En respuesta al estímulo microbiano:

- Los keratinocitos producen péptidos antimicrobianos y citoquinas proinflamatorias
- Responden al proceso inflamatorio aumentando la síntesis y expresión de otras moléculas:
 - adhesión intercelular
 - moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, clase II (MHC-II)

Mucosas: capa epitelial y tejido conectivo

- Ofrece menor protección que la piel.
- Capa epitelial secreta **mucus**: impide resecamiento y atrapa microbios



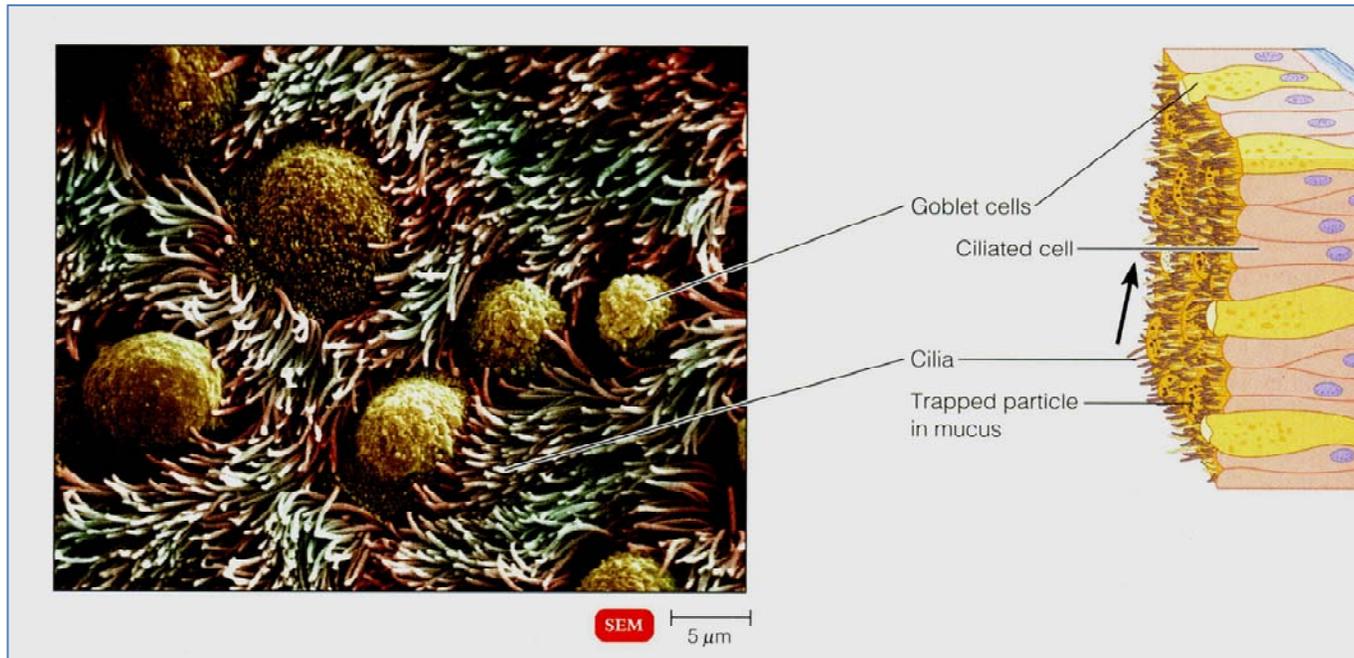
- Integridad del epitelio: *T. pallidum*, *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae*, atraviesan la mucosa intacta

- Descamación de células



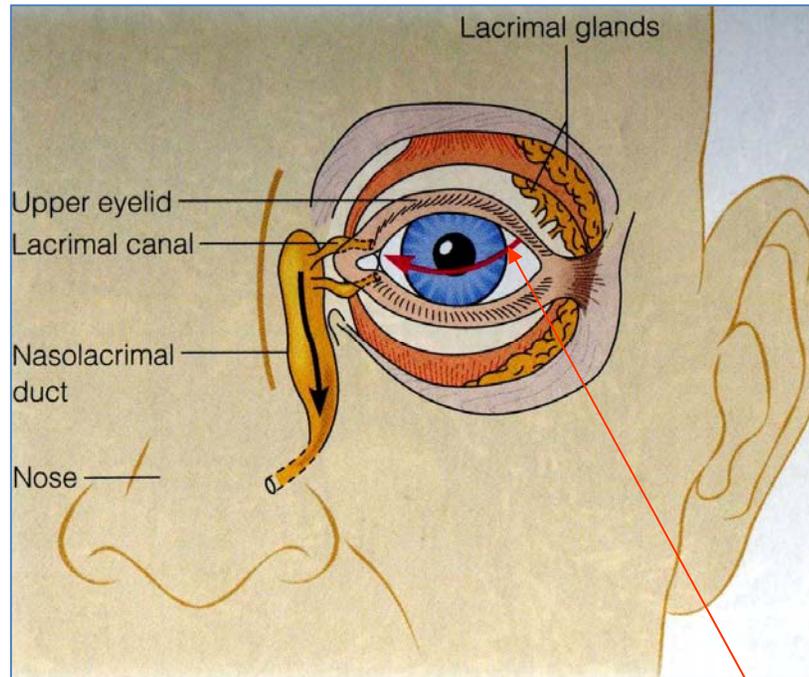
- Presencia de células defensivas intraepiteliales (Langerhans, LB y LT)
- Microbiota normal residente: compite por nutrientes y sitios de adherencia
- Producen péptidos antimicrobianos

- Otros factores defensivos en epitelios:
- “Escalador ciliar” (tracto respiratorio inferior)
cilios se mueven sincrónicamente empujando hacia la faringe, polvo y microbios atrapados en el mucus.



Cada región anatómica tiene su propio mecanismo de defensa

Aparato lacrimal



Acción de lavado de las lágrimas

- Exceso de lágrimas diluye irritantes y lava de microbios

En boca, saliva:

- Ayuda a diluir el número de microorganismos
- Lava de microbios los tejidos duros y blandos de la boca.

En nariz, pelos:

- Filtran el aire inhalado y atrapan microbios y polvo

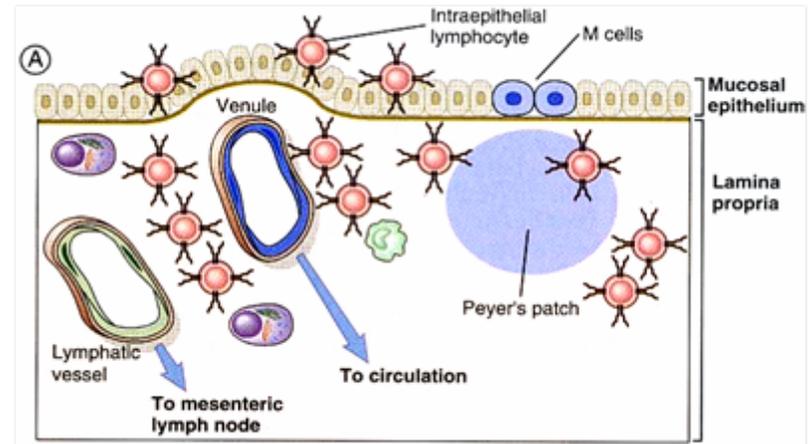
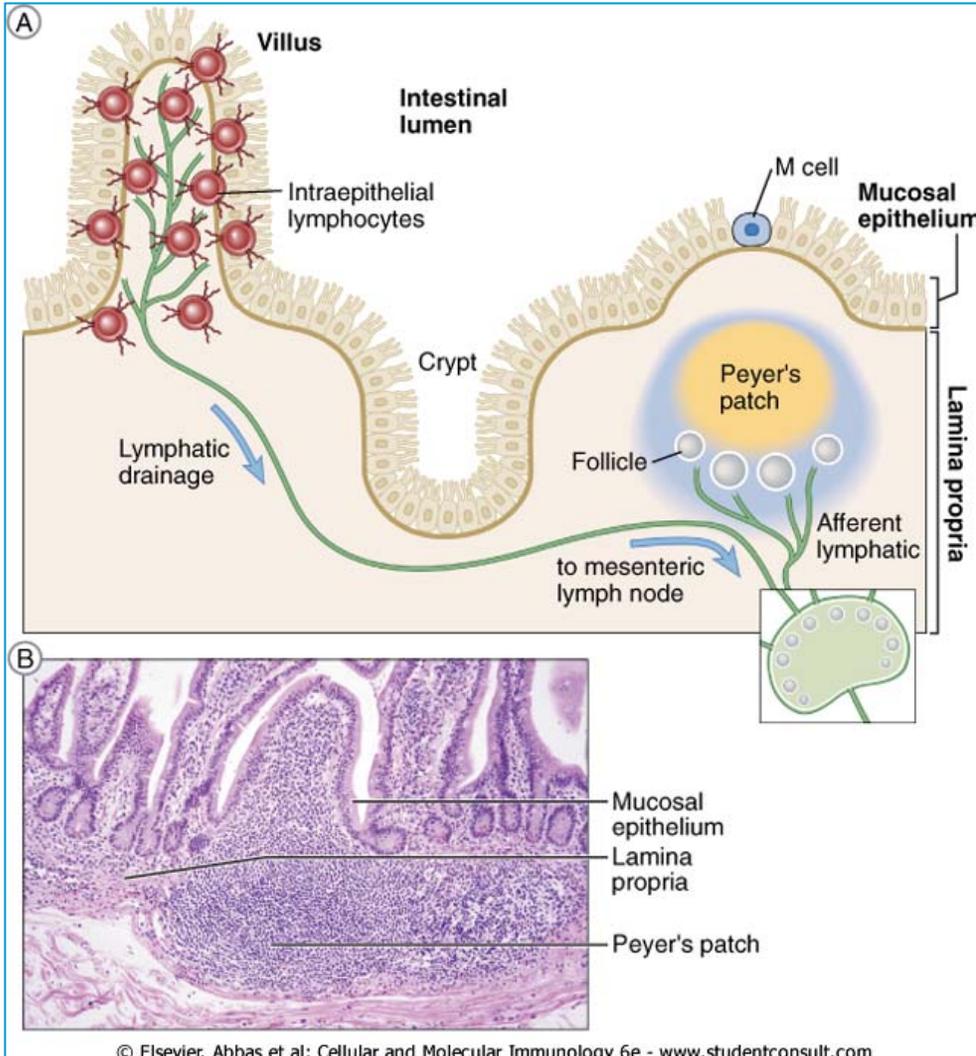
Chorro de orina, defecación y vómitos:

- Eliminan microorganismos.

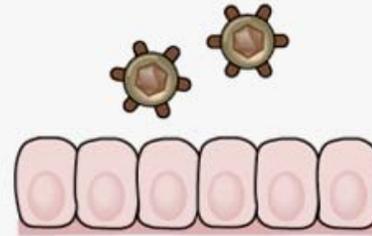
Estómago, jugo gástrico:

- Mezcla de HCl, enzimas y mucus. Su bajo pH, 1.2 a 3.0, destruye mayoría de bacterias.

Mucosa intestinal

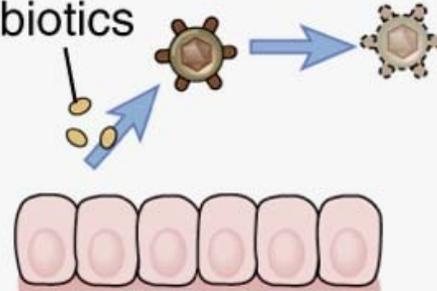


Physical barrier
to infection



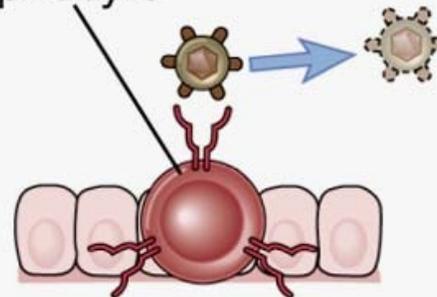
Killing of microbes
by locally produced
antibiotics
(defensins,
cathelicidins)

Peptide
antibiotics



Killing of microbes
and infected cells
by intraepithelial
lymphocytes

Intraepithelial
lymphocyte



En respuesta al estímulo microbiano:

- Células de la mucosa aumentan la síntesis de péptidos antimicrobianos, y de citoquinas proinflamatorias
- También aumentan la síntesis y expresión de moléculas MHC-II y de moléculas de adhesión intercelular

Proteínas antimicrobianas en Mucosas

Lisozima

Degrada PG de
la pared celular

Lactoferrina

Depriva de
Fe⁺⁺

Aglutininas

Aglutinan y agregan
microbios

Péptidos antimicrobianos

```
graph TD; A[Péptidos antimicrobianos] --- B[Defensinas]; A --- C[Colectinas]
```

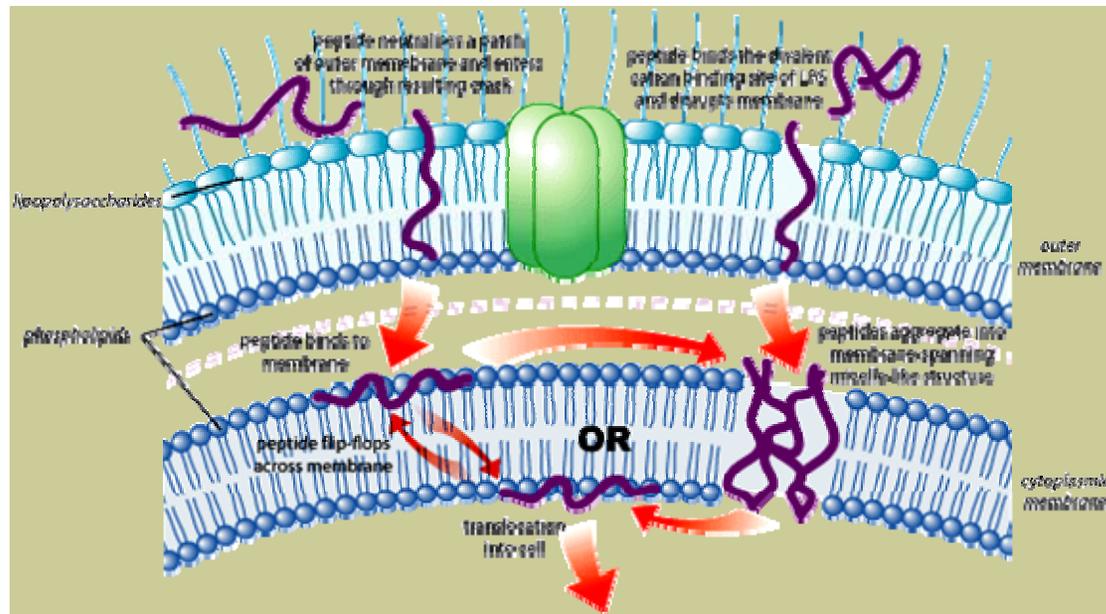
Defensinas

Colectinas

Se comportan como antibióticos naturales
de amplio espectro

Defensinas (criptidinas)

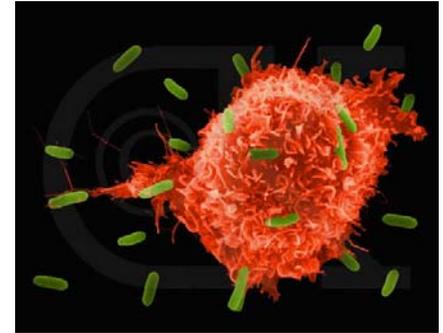
- Péptidos catiónicos de 29 a 34 aa que forman poros en membranas



Colectinas

- Familia de Péptidos antimicrobianos con estructura lineal similar al colágeno
- Activan complemento por vía clásica
 - Agregan microbios
 - Facilitan fagocitosis
- Forman canales que producen lisis

2. Células



Fagocitos

Polimorfonucleares neutrófilos (PMNN)
y Macrófagos

Células NK

Linfocitos citolíticos naturales

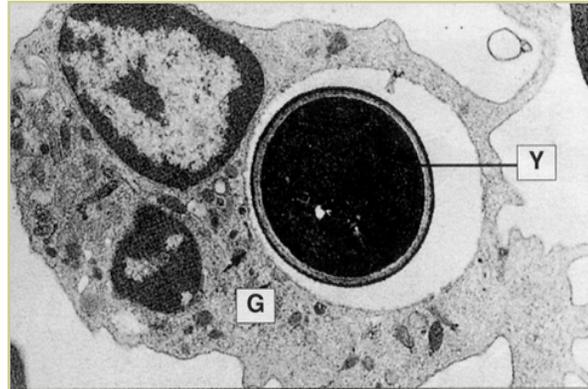
Mastocitos, Eosinófilos

Polimorfonucleares Neutrófilos (PMNN)



- Actúan en las fases tempranas de la infección
 - Se activan y migran al foco infeccioso
 - Reconocen antígenos bacterianos:
 - Vía directa: receptores PRRs
 - Vía indirecta: receptores para opsoninas

- Fagocitan y digieren microbios por mecanismos dependientes e independientes de O_2

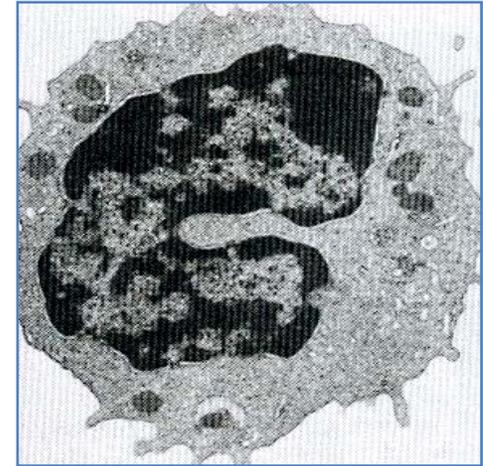


- Lisosomas contienen enzimas digestivas y proteínas antimicrobianas
 - Secretan citoquinas

Monocitos-Macrófagos

(fagocitos mononucleares)

- Son fagocitos profesionales agranulares
- Responden a microbios rápidamente y persisten más tiempo en la zona dañada



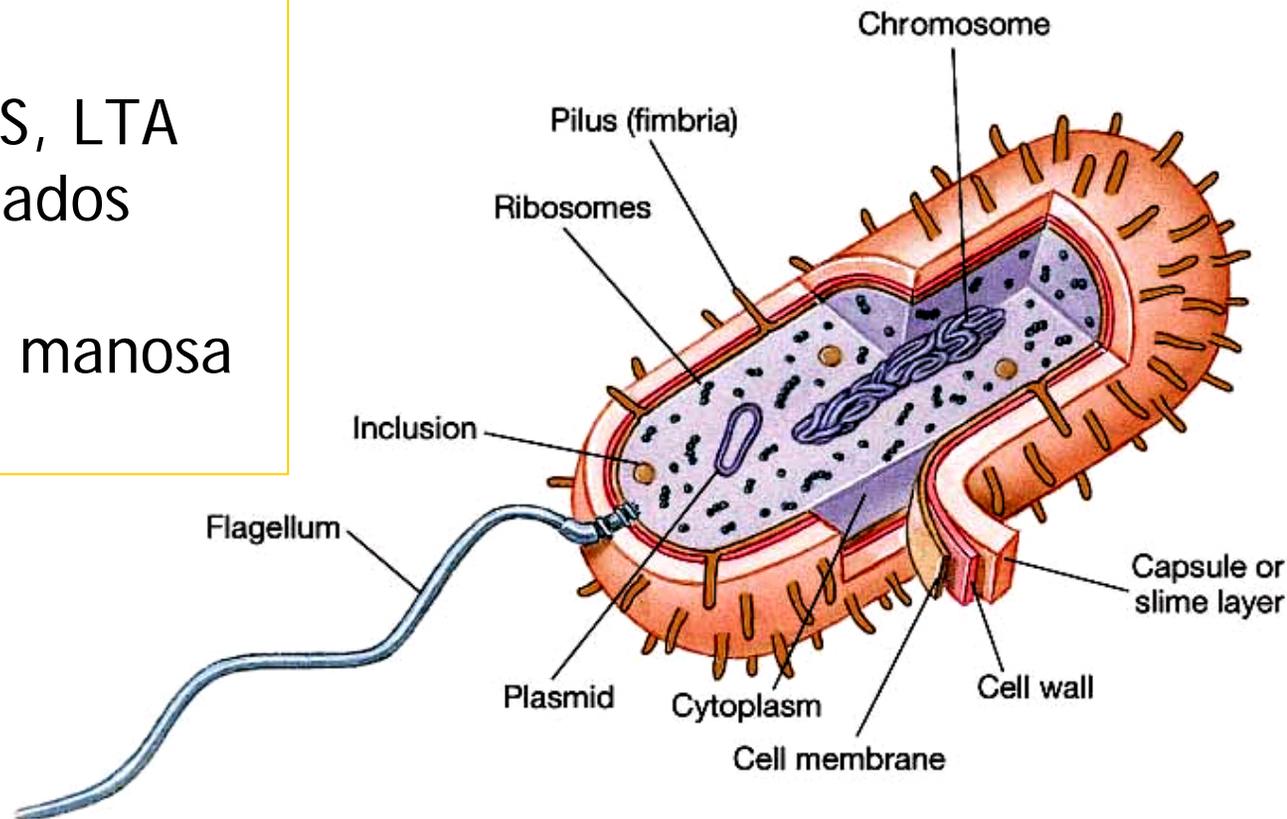
- Pueden permanecer en circulación o residir en tejidos
- Secretan citoquinas responsables de la inflamación y de estimular las defensas adaptativas
 - Predominan en los estados más tardíos de la infección
 - Reconocen PAMPs vías directa e indirecta
- Son presentadores de antígenos a LT: estimulan inmunidad adquirida

Desafío Microbiano: PAMP's

(pathogen-associated molecular patterns)

Estructuras bacterianas: antígenos

- Flagelos, Fimbrias
- Cápsula
- Peptidoglicán, LPS, LTA
- Péptidos N-formilados (FMLP)
- Glucanos ricos en manosa
- DNA

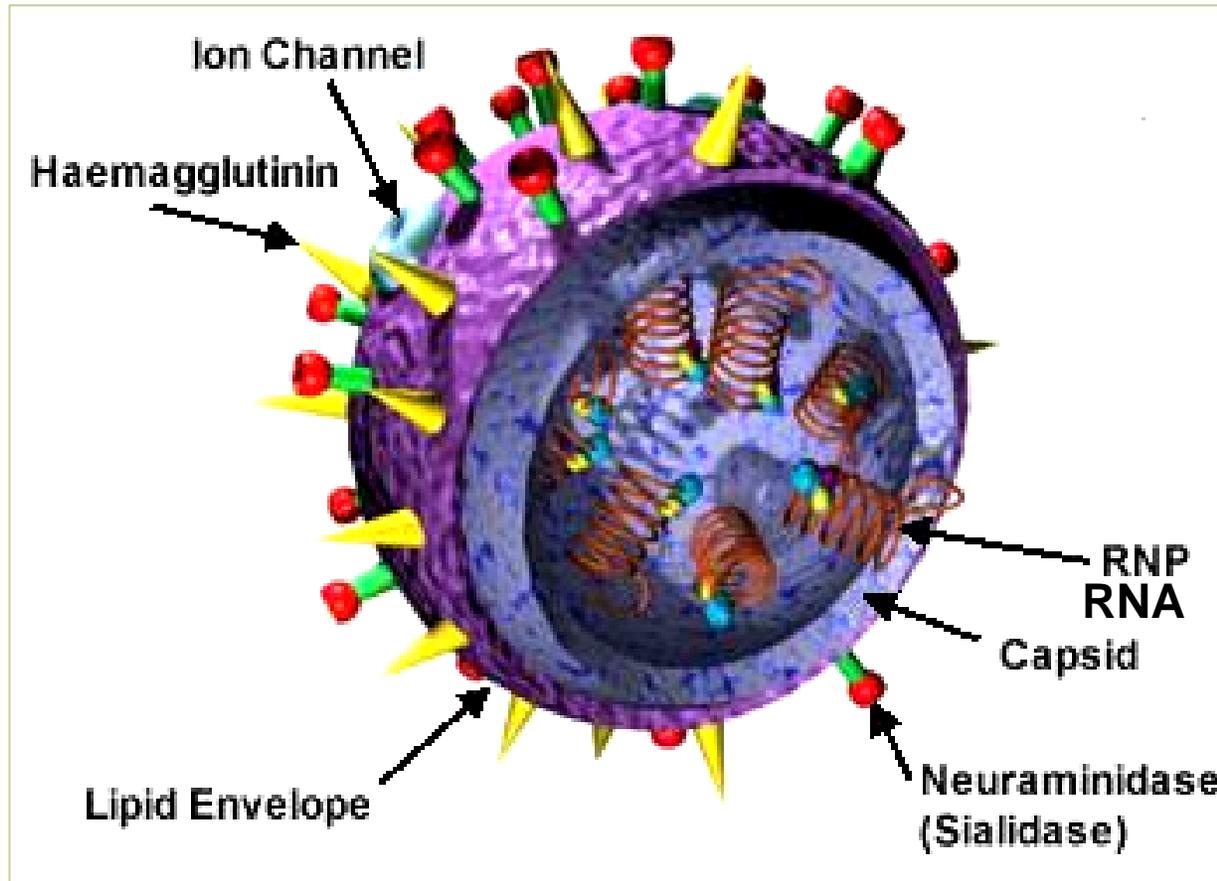


Otros PAMP's Bacterianos

(patrones moleculares asociados a patógenos)

- Enzimas
- Toxinas secretadas
- Metabolitos tóxicos
(H₂S, mercaptanos,
escatol, indol,
ac.grasos, amoníaco)

Estructuras virales: Virus Influenza (Flu)

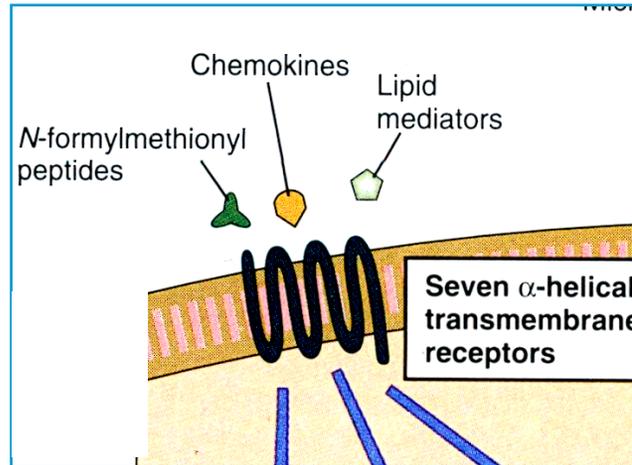


Reconocimiento de PAMPs por Fagocitos

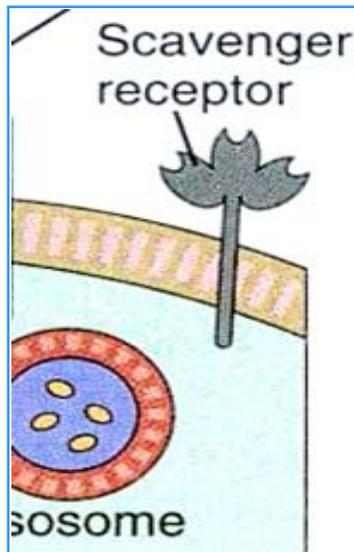
Directo: Receptores para moléculas microbianas (PRR'S)

- receptores transmembrana heptahelicoidales
 - Receptores "scavenger"
 - receptor para LPS: CD14
 - receptores tipo Toll (TLR)
- receptores para polisacáridos (CD36)

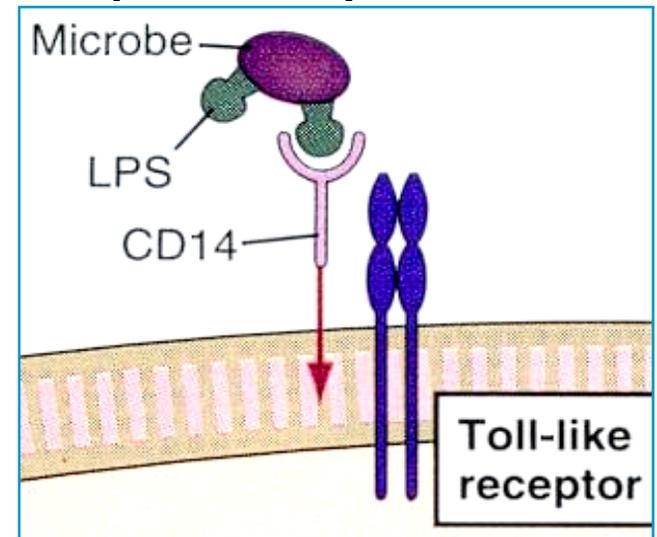
1. Receptores transmembrana



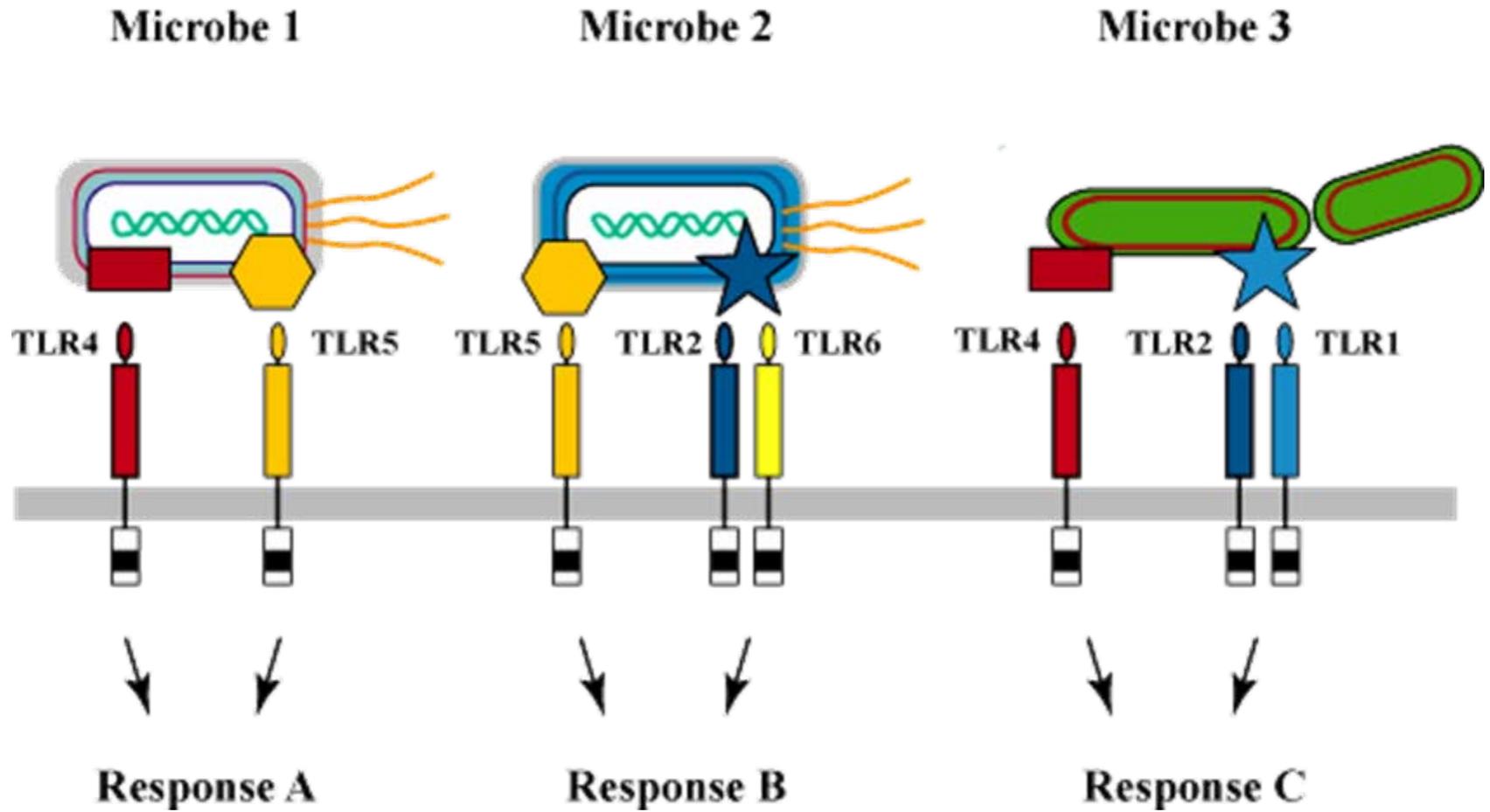
2. Receptores "scavenger"



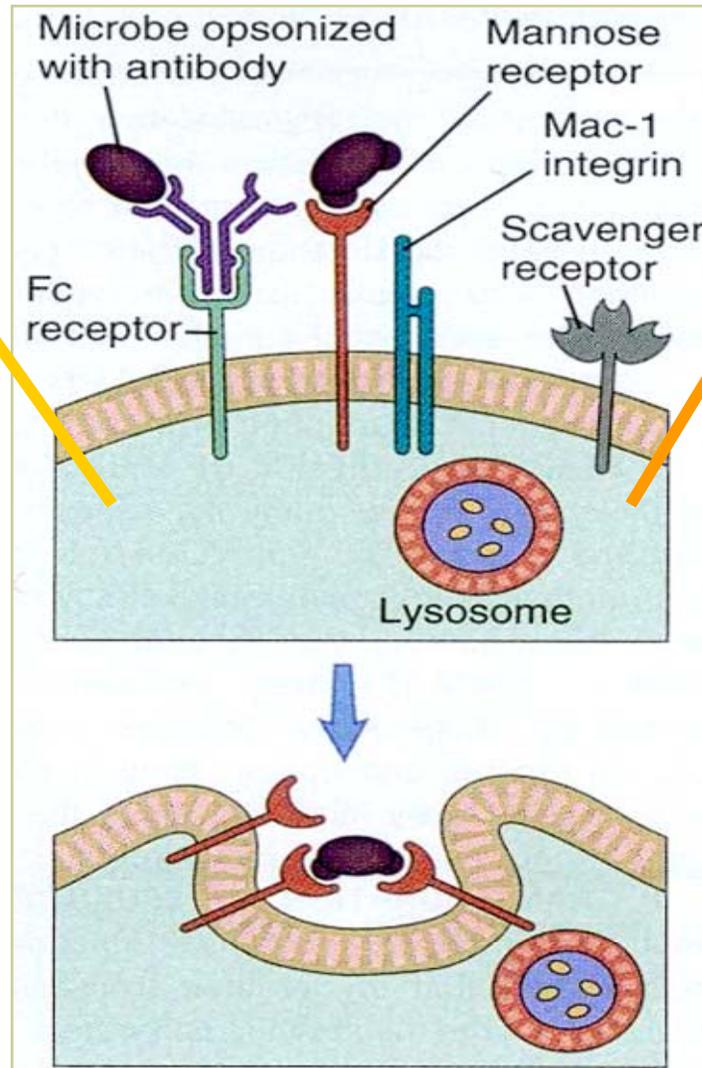
3. Receptores para LPS



Receptores tipo Toll



Indirecto: Receptores para opsoninas



Receptor para C3b

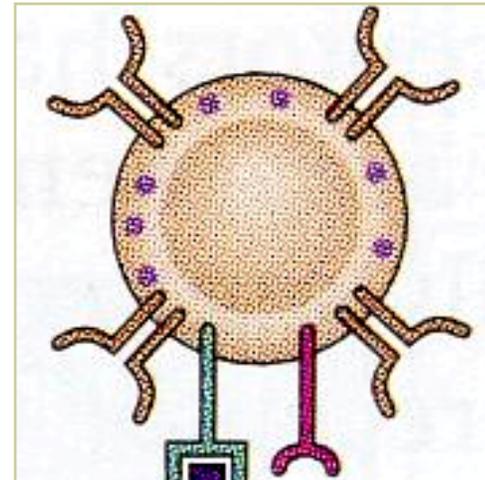
Receptores para colectinas y PCR

La fagocitosis de bacterias opsonizadas aumenta en miles de veces

Células NK

Linfocitos Granulares Grandes

- Reconocen y destruyen células infectadas
- Producen lisis directa e indirecta: perforinas y granzima
- Secretan IFN-gamma



3. Moléculas

```
graph TD; A[3. Moléculas] --- B[Proteínas de Fase Aguda]; A --- C[Sistema del Complemento]; A --- D["Citoquinas:  
Interferón α y β"];
```

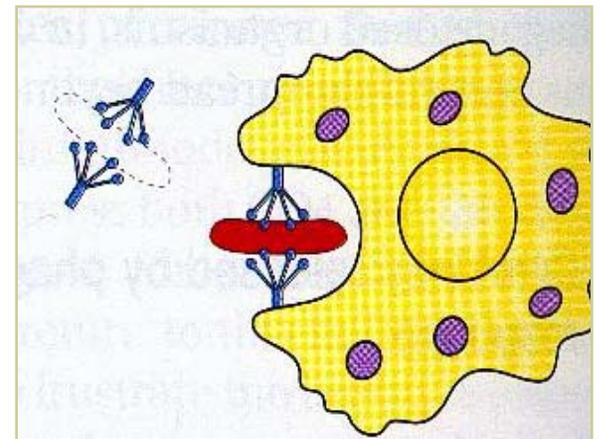
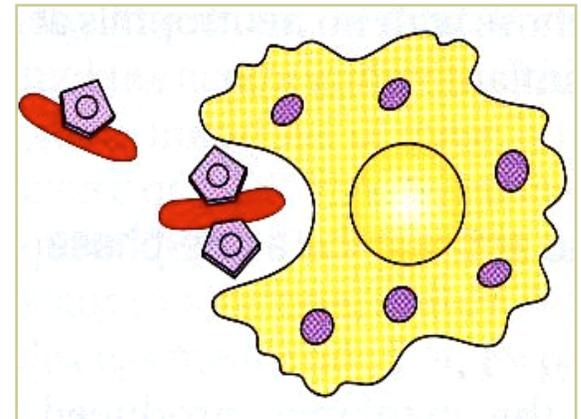
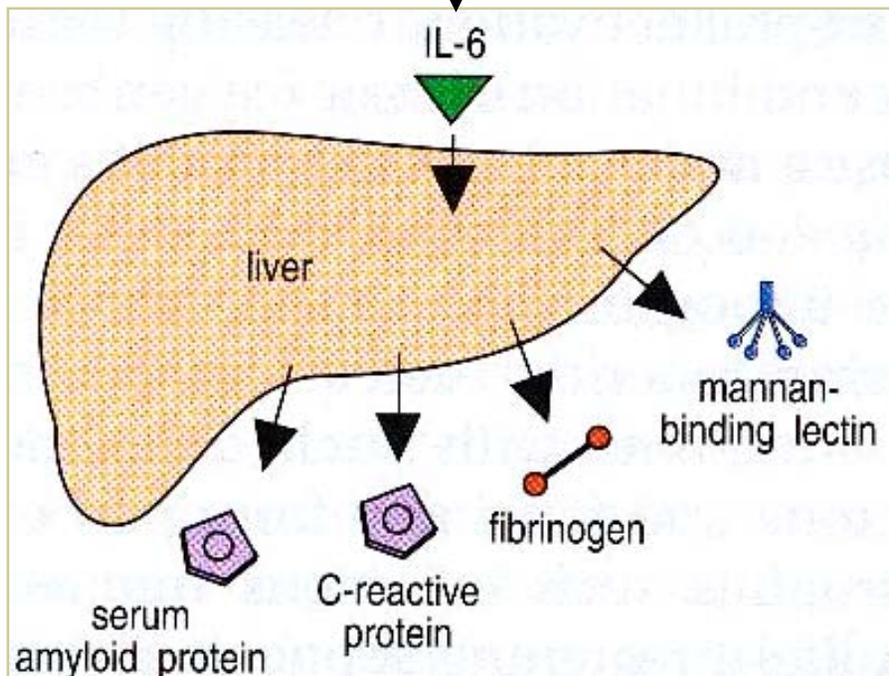
Proteínas de
Fase Aguda

Sistema del
Complemento

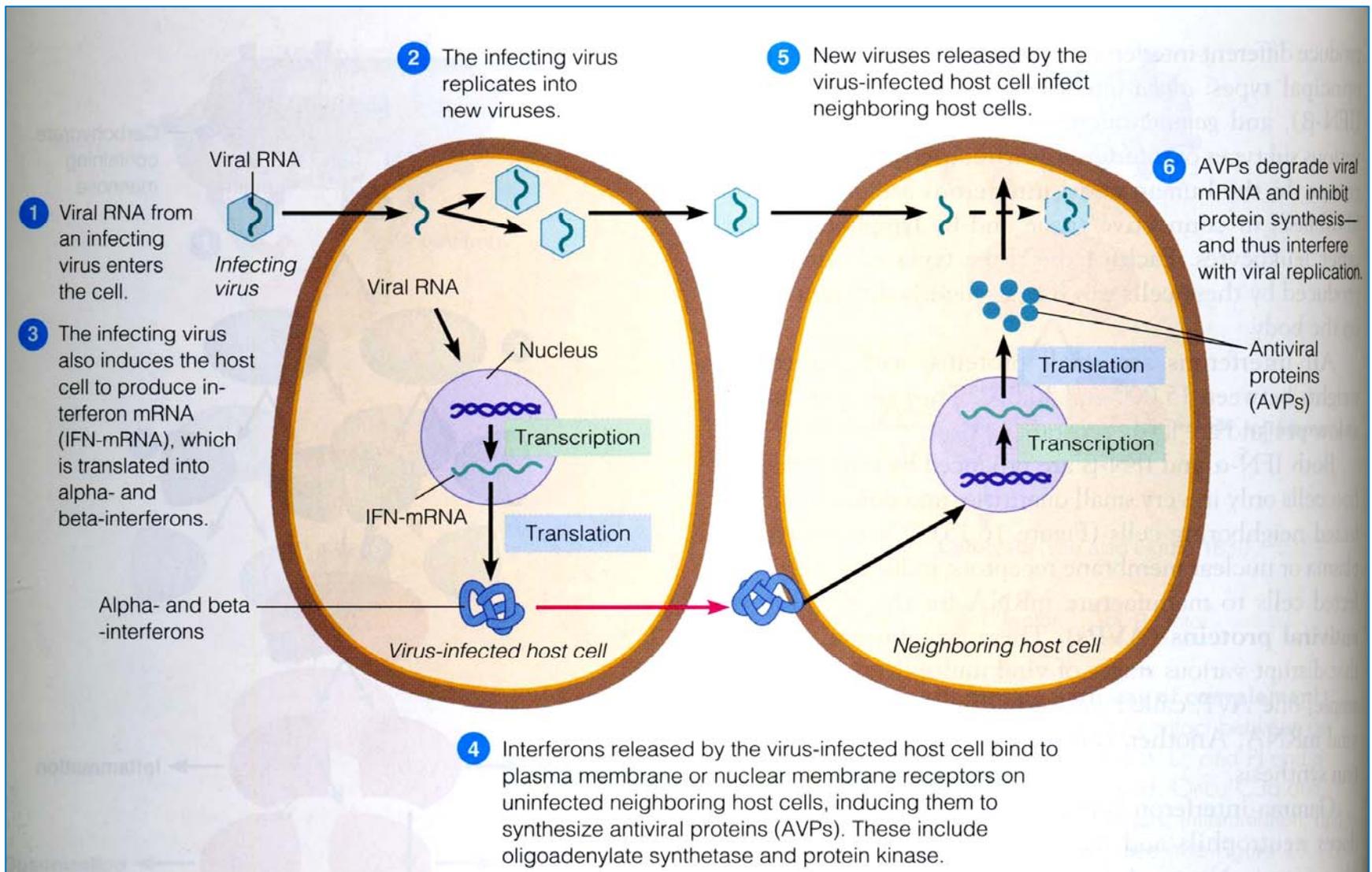
Citoquinas:
Interferón α y β

Proteínas de Fase Aguda

Bacterias → Macrófagos



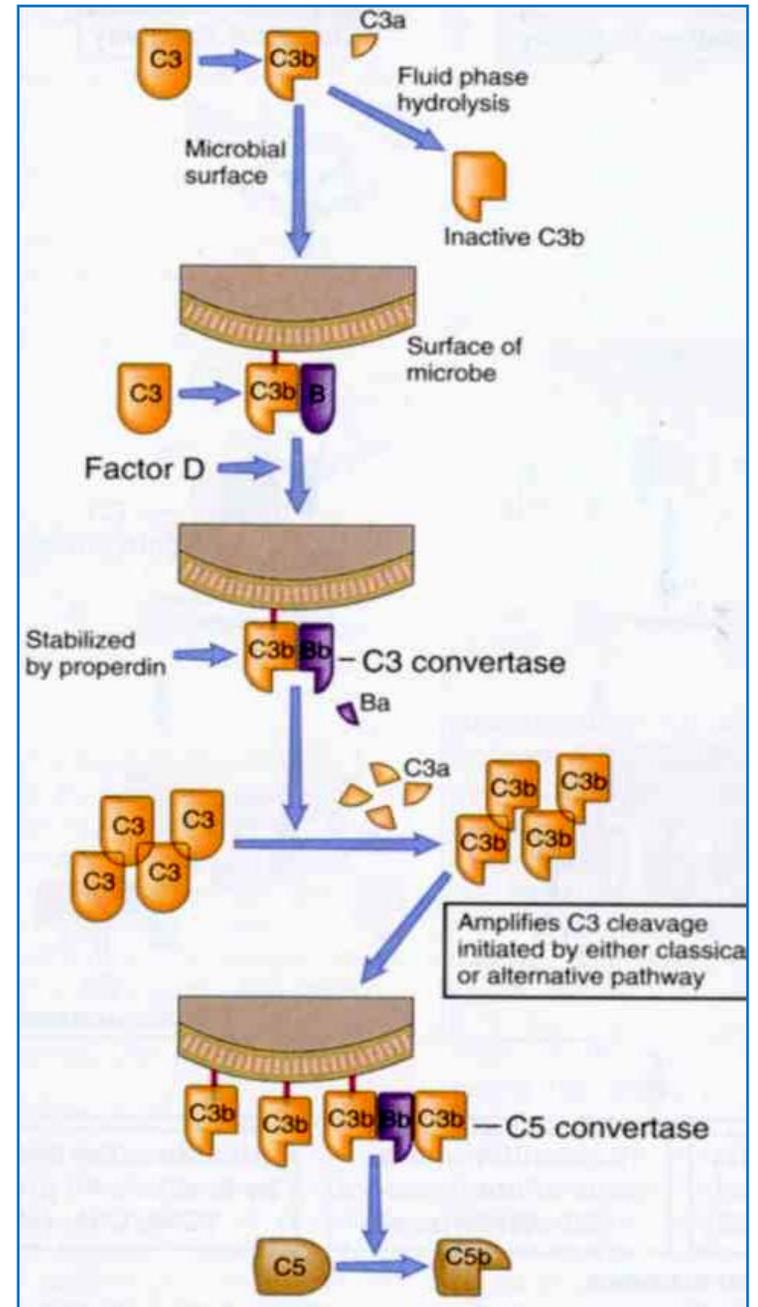
Interferones: IFN- α e INF- β



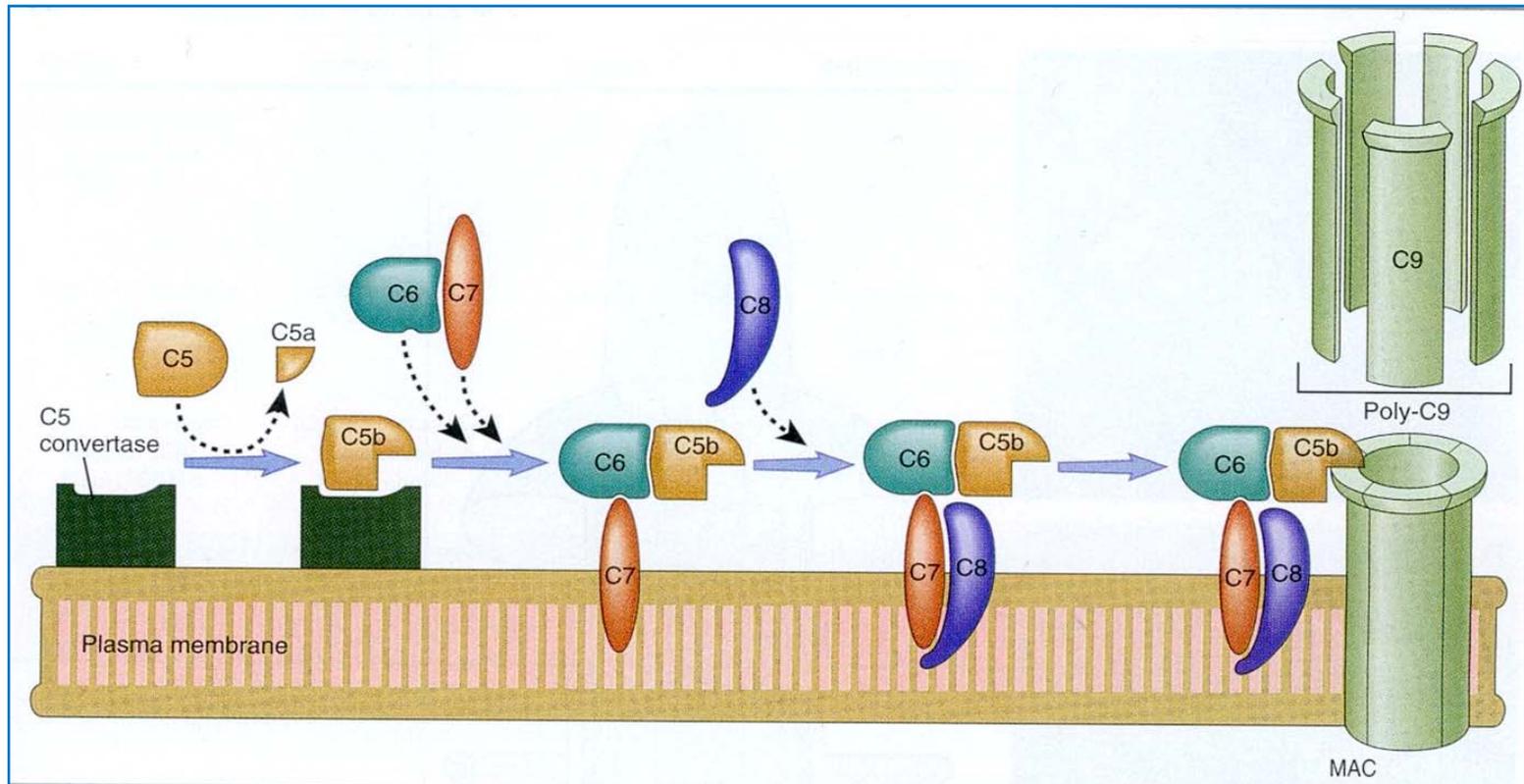
Sistema del Complemento

Activación de la Vía Alternativa

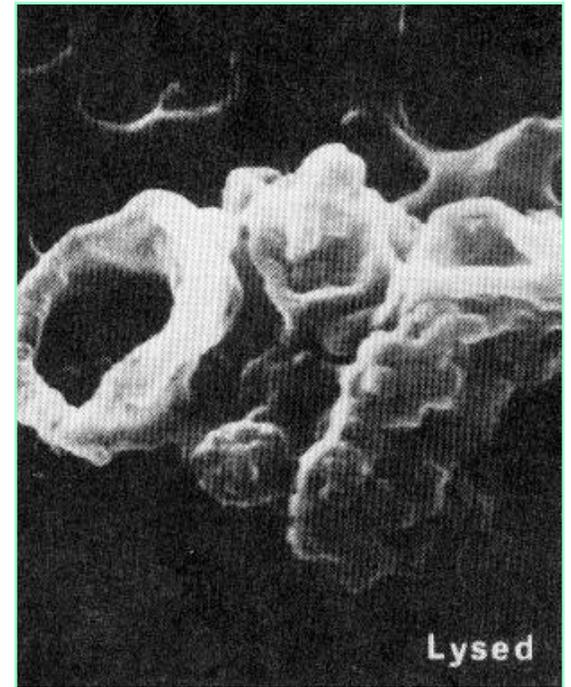
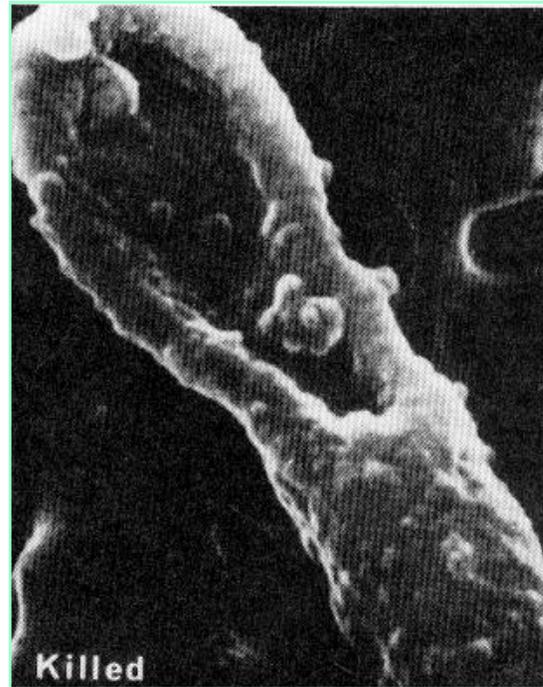
Etapas Tempranas



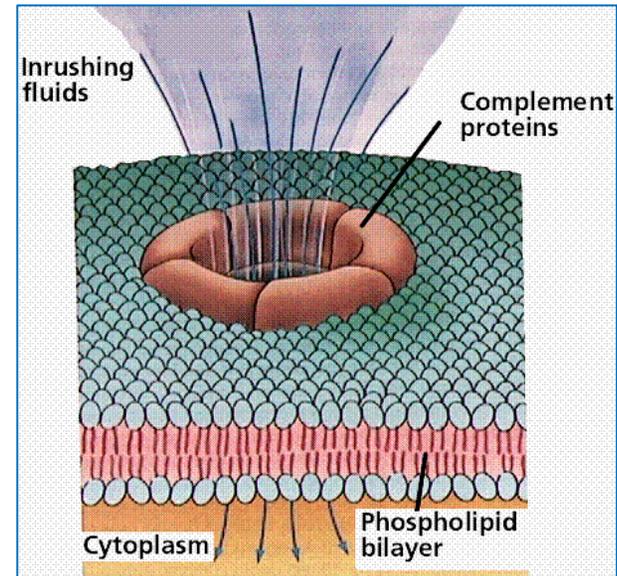
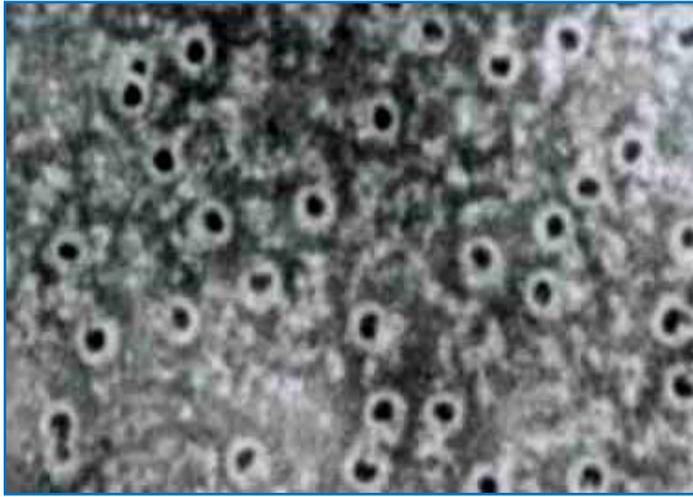
Activación de la Vía Alternativa: Etapas Tardías



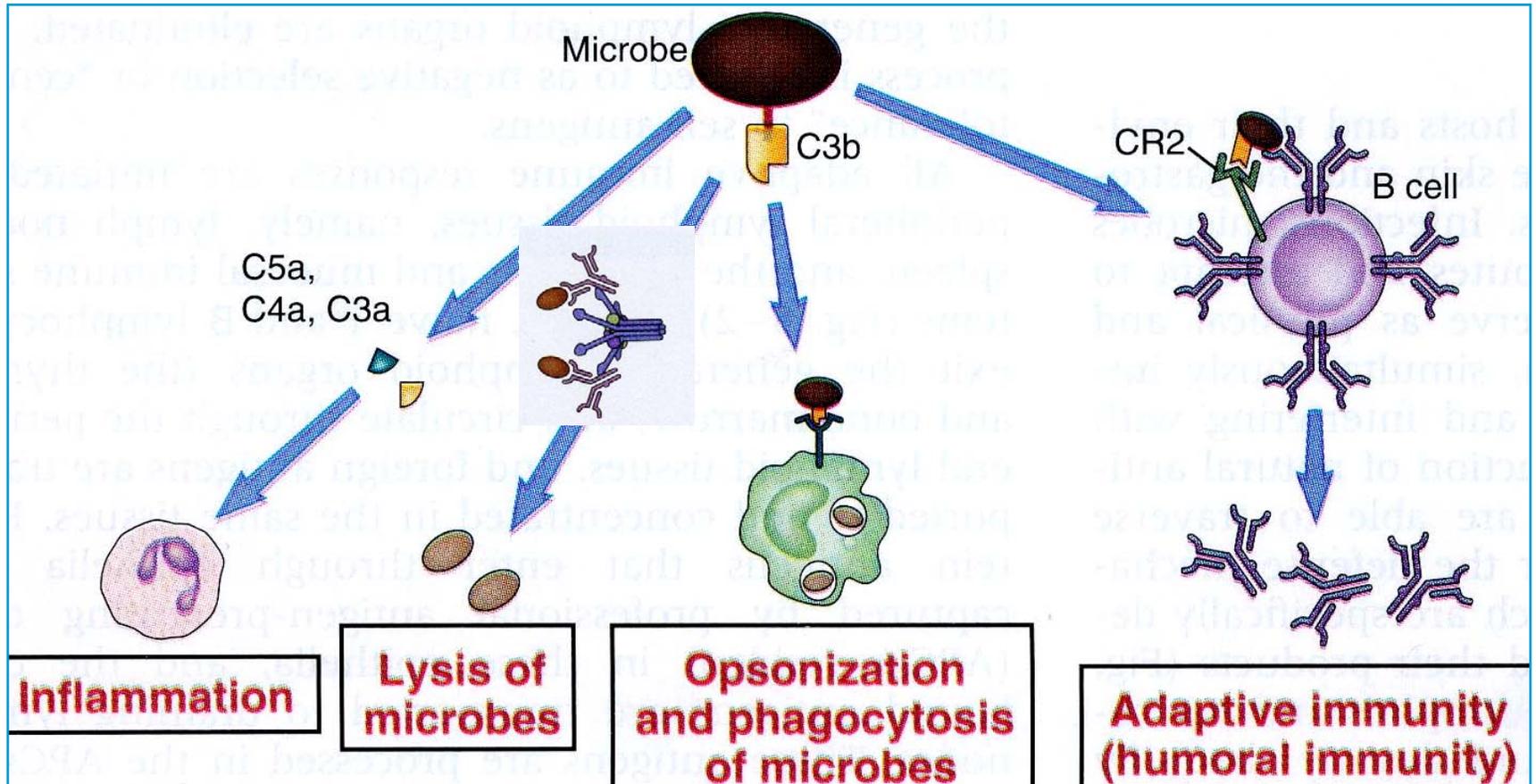
Complemento



Lesiones en la Membrana por MAC



Funciones del complemento

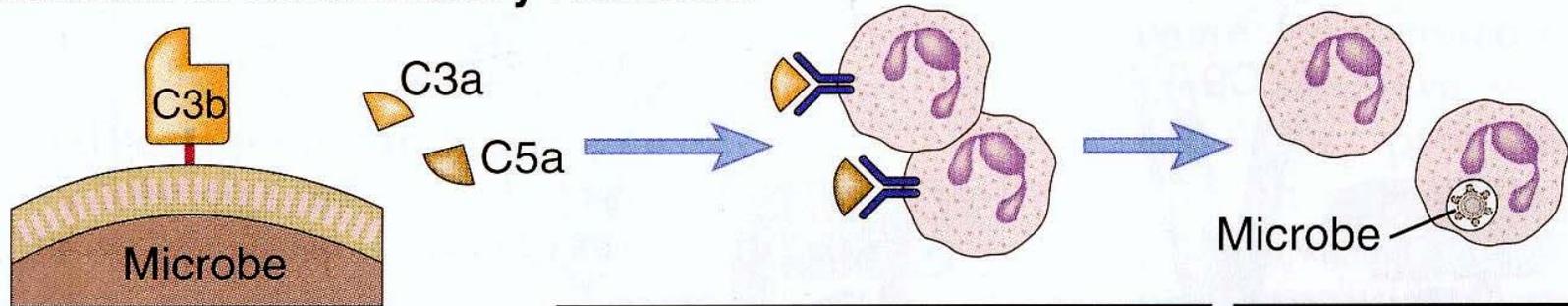


Inflamación

(Latín *inflammatio*: encender o hacer fuego)

- Es la manifestación de una respuesta defensiva, inespecífica, inducida por noxas y generada por agentes inflamatorios (citoquinas, factores del complemento).
- Ocurre en tejidos conectivos vascularizados.
- Su función es aislar y destruir microbios y reparar el tejido u órgano dañado.

Stimulation of inflammatory reactions



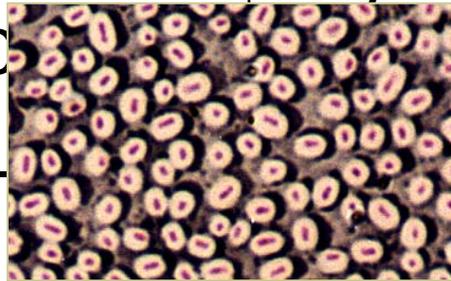
Binding of C3b to microbe, release of C3a; proteolysis of C5, releasing C5a

Recruitment and activation of leukocytes by C5a, C3a

Destruction of microbes by leukocytes

Mecanismos para evadir las defensas innatas

Inhibición del fagolisosoma	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Inhibición de la activación del complemento	Muchas bacterias
Resistencia a la fagocitosis	<i>Pneumococcus</i>
Degradación de intermediarios de C reactivo	<i>Staphylococci</i> catalasa +



Resumen

- Las defensas naturales sólo reconocen moléculas microbianas: PAMP's
- PAMP's son esenciales para la supervivencia y virulencia de las bacterias
- Este reconocimiento tiene una especificidad "gruesa"

- Las células inflamatorias, eliminan bacterias:
se produce daño tisular
- Las citoquinas producen manifestaciones sistémicas de el proceso infeccioso: fiebre y proteínas de fase aguda
- Algunas citoquinas estimulan las defensas adaptativas



FACULTAD

ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD DE CHILE

1911-2011