

Clase virtual I y actividades de la semana I

Factores de virulencia

El término factor de virulencia se usa para denotar la característica de la bacteria implicada con su habilidad de causar enfermedad. Una de las clasificaciones que podemos hacer es:

- Las bacterias que producen adherencia, colonización e invasión.
- Las bacterias que causan daño al hospedador.

Aquí desarrollaremos los diferentes mecanismos de adherencia, colonización e invasión. Decidir a qué llamar factor de virulencia es complejo ya que puede ser desde un producto bacteriano, la habilidad de utilizar un compuesto o las funciones que realizan las propias estructuras bacterianas. A continuación tienen en un cuadro sinóptico los principales factores de virulencia

FACTORES DE VIRULENCIA QUE PROMUEVEN LA COLONIZACIÓN Y SOBREVIVENCIA DE LAS BACTERIAS INFECTANTES

FACTORES DE VIRULENCIA	FUNCIÓN
Pili	Adherencia a las superficies mucosas
Adhesinas no fimbriales	Estrecha unión a las células hospedadoras
Bacterias que producen el reacomodamiento de la actina en las células hospedadoras	Fuerzan la fagocitosis de la bacteria en células que normalmente no son fagocíticas, producen el movimiento de la bacteria dentro de las células hospedadoras o de una célula a otra
Unión y entrada a células M	Células M como puerta de entrada en tejidos subyacentes
Movilidad y quimiotaxis	Llegada a superficies mucosas (especialmente áreas con un rápido flujo)
slgA proteasas	Previenen el atrapamiento de las bacterias en la mucina
Sideróforos, proteínas de superficie que se unen a la transferrina, lactoferrina, ferritina y hemina	Adquisición de hierro
Cápsulas (usualmente polisacáridos)	Previenen la fagocitosis, reducen la activación del complemento
LPS alterados	Resistencia al suero
C5a peptidasa	Interfiere con las señales de función del complemento
Proteínas tóxicas	Muerte de fagocitos
variación en la superficie del antígeno	Evade la respuesta del anticuerpo

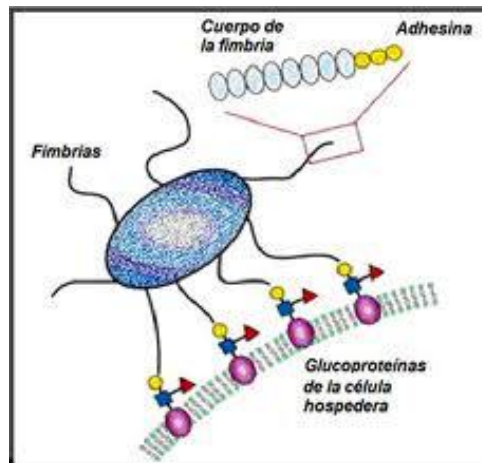
Estos factores podemos dividirlos en **3 grupos**:

Grupo 1 (Pili, movilidad y quimiotaxis, cápsula, variación de la superficie del antígeno)

La actividad será repasar y reafirmar los conocimientos adquiridos en otras asignaturas. Para ello tendrán que elaborar un documento con las respuestas a los siguientes interrogantes:

Pili ó fimbria

- Qué es un Pili?
- Cómo está compuesto?
- Qué rol juega en la adherencia de una bacterias



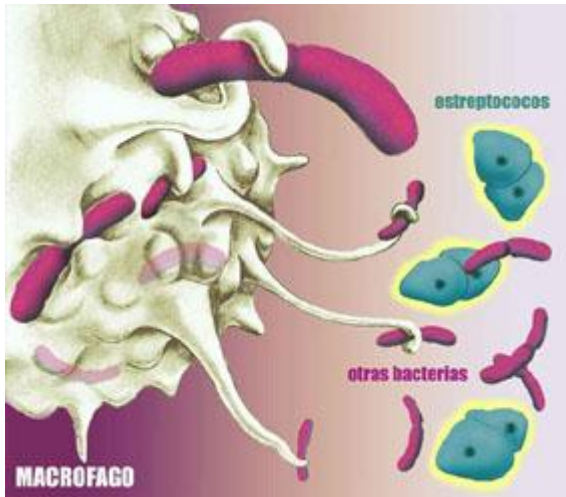
Movilidad y quimiotaxis

- Cómo se mueven las bacterias
- Qué es la quimiotaxis?
- Cómo es el proceso



Cápsula

- Qué es la cápsula bacteriana?
- Cual es su composición química y espacial?
- Cuál es el mecanismo por el cual inhibe la fagocitosis?



Actividad: Contestá los interrogantes de manera concisa. Citá la fuente bibliográfica.

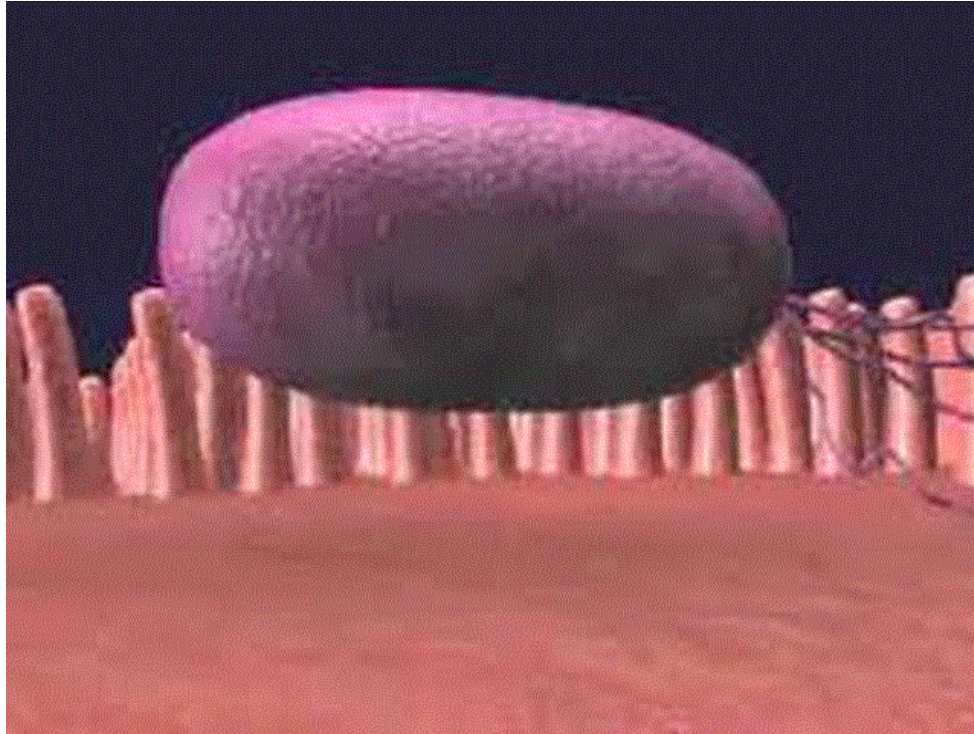
Envíalo por mail como:

apellido y nombre_ repaso factores viruelncia.doc

Grupo 2

Continuando con los grupos en los que dividimos a los factores de virulencia para su estudio, vamos a abordar a otros tipos de adhesinas y la evasión de la respuesta inmune.

Adhesinas y Evasión de la respuesta inmune



Adherencia: una vez que la bacteria llega a la superficie del hospedador, debe adherirse a las células para colonizarlas. Ustedes conocen que los “Pili o fimbria” son importantes en la adherencia bacteriana. Aquí vamos a estudiar otros mecanismos por los cuales las células se pueden adherir a la célula blanco.

Adhesinas no fimbriales: algunas bacterias tienen proteínas de superficie que son claramente importantes para la adherencia pero que no poseen estructuras pilares. Estas adhesinas son denominadas adhesinas afimbriales. Poco se conoce acerca de la estructura y el mecanismo de unión a la célula de estas adhesinas.

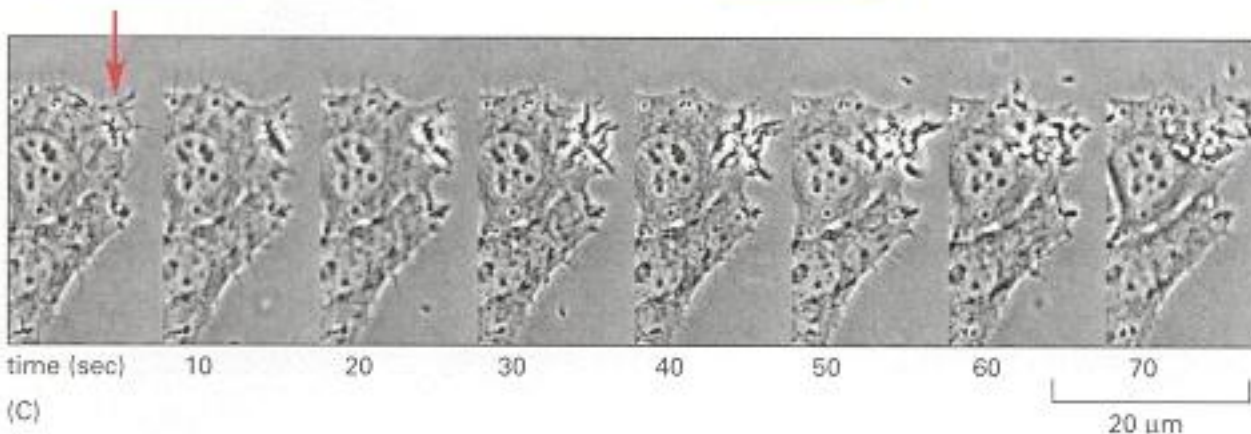
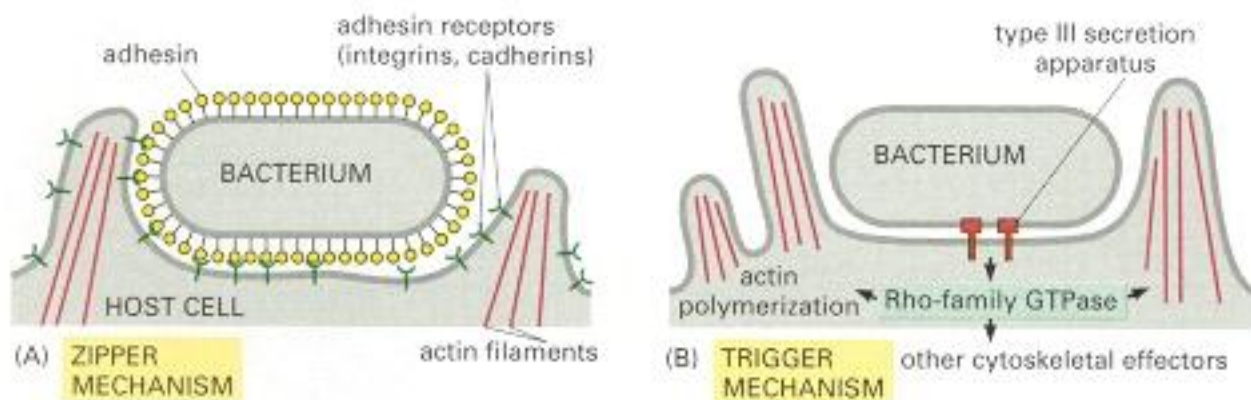
Algunos ejemplos:

Bacterias que producen el reacomodamiento de la actina en las células hospedadoras

Invasión y supervivencia celular: algunas bacterias adquieren mecanismos para ingresar en las células que no son naturalmente fagocíticas. Lo hacen produciendo adheriéndose a la superficie celular y causando cambios en el citoesqueleto celular que resulta en el engolfamiento por la célula. En células fagocíticas activas, el reacomodamiento del citoesqueleto involucra la polimerización y despolimerización de la actina y se forma el pseudópodo. Causando un reacomodamiento similar de la actina en células no fagocíticas, la bacteria fuerza la fagocitosis formando estructuras que semejan pseudópodos y que engolfan la bacteria. Las proteínas de superficie bacterianas que

provocan la ingestión fagocitaria de las bacterias por las células son llamadas **INVASINAS** o **FACTORES DE INVASIÓN**.

Otro tipo de interacción con la actina, es observada en bacterias que fueron ingeridas por las células, son encerradas en una vesícula membranosa pero luego escapan de la misma rompiéndola. Este escape es mediado por una proteína bacteriana que rompe las membranas por degradación de la membrana lipídica o formando poros en la membrana. Tiene muchas ventajas escapar de la vesícula y crecer en el citoplasma. Estas incluyen una abundancia de nutrientes, protección de los anticuerpos y complemento y una parcial protección para algunos antibióticos. También, algunas bacterias pueden escapar del fagosoma y de esta manera son capaces de sobrevivir en los fagocitos porque escapan del fagosoma antes de que ocurra la fusión fagolisosoma. Las bacterias continúan interactuando con la actina cuando entran en el citoplasma. Se produce la condensación de la actina en un sitio de la célula y la bacteria viaja por el citoplasma e incluso a células adyacentes. Muchos patógenos intestinales invasivos poseen **INVASINAS** que se unen a proteínas celulares denominadas **INTEGRINAS**. Se encuentran localizadas en la superficie basolateral de la superficie de las células mucosas, no en la parte apical que es más accesible a las bacterias que se encuentran en el lumen intestinal.

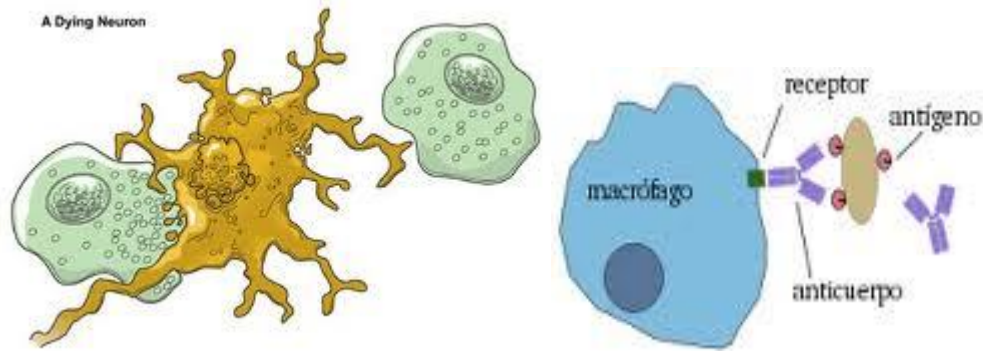


Adhesinas de bacterias Gram positivas: algunas bacterias Gram positivas también se encuentran cubiertas por protrusiones parecidas a los pilis, estas estructuras podrían tener el mismo rol que los pilis de las bacterias gram negativas.

Evación de la respuesta Inmune

Unión y entrada a células M

Algunas bacterias que invaden el epitelio intestinal utilizan las células M como puerta de entrada a los tejidos subyacentes. Las células M son naturalmente fagocíticas, así que las bacterias que se unen a éstas son engolfadas y transportadas a los tejidos linfoides subyacentes.



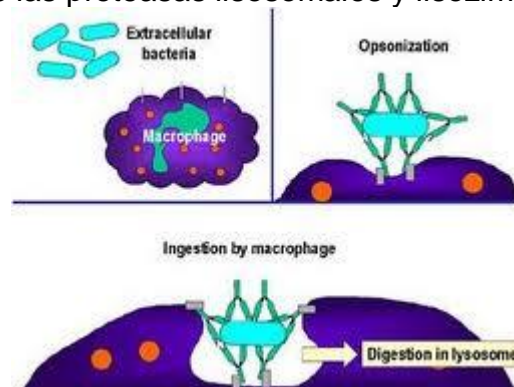
slgA proteasas

Proteasas de inmunoglobulinas A secretorias; el problema de las bacterias que colonizan las superficies mucosas fue resuelto evitando quedar atrapadas en la capa de mucina.

La viscosidad de la mucina es causada en parte por las moléculas de inmunoglobulinas A secretorias (slg A) que simultáneamente unen antígenos bacterianos por medio de los sitios de unión de los antígenos e interactúan con la mucina con la porción Fc. La estrategia bacteriana para evitar la slgA es la producción de una enzima extracelular que rompe la slgA en la región bisagra. Este corte separa la parte de la slgA que une la bacteria con la mucina. Estas enzimas son muy específicas para la slgA y por eso son denominadas slgA proteasas. La mayoría de las slgA proteasas son específicas para un isotipo particular que es el slgA1. Otro isotipo es el slgA2, que no posee la misma región bisagra, y no es cortado por esta enzima. El hecho que en muchas mucosas la slgA1 es el isotipo predominante puede explicar esta especificidad. El actual rol de las slg A proteasas en la virulencia no está bien determinado, pero la inusual especificidad de estas enzimas sugerirían que juegan un papel importante en la colonización de las superficies mucosas por los patógenos que las producen.

Sobrevida en los fagocitos: algunas bacterias desarrollaron la habilidad de sobrevivir dentro de los neutrófilos polimorfonucleares, monocitos o macrófagos. Una estrategia para sobrevivir a la fagocitosis, es escapar del fagosoma antes de que se una al lisosoma. Alternativamente, las bacterias pueden evitar la fusión fagolisosoma.

Otra estrategia es la de reducir la efectividad de los compuestos tóxicos liberados dentro del fagolisosoma. Ejemplos de este tipo incluyen: la resistencia a la muerte por medio de defensinas, la producción de enzimas como las catalasas y superóxido dismutasas que detoxifican las formas reactivas de oxígeno, polisacáridos de la superficie celular que detoxifican radicales de oxígeno, proteínas de superficie que reducen la fuerza del estallido oxidativo y paredes celulares que son refractarias a la destrucción de las proteasas lisosomales y lisozimas.



Otras estrategias que evitan el complemento y la fagocitosis: uno de los principales sitios de acción del complemento en bacterias Gram negativas son los lipopolisacáridos (LPS). Estos son un sitio de unión de la fracción del complemento C3b que dispara la activación alternativa del complemento. Los LPS también se unen a la fracción C5b del complemento que produce la formación del Complejo de Ataque a la Membrana (CAM). Los LPS mutan y modifican su estructura de manera tal que afectan la interacción entre los LPS y los componentes del

complemento. Las bacterias que no son eliminadas por el CAM se denominan RESISTENTES AL SUERO.

Una estrategia antifagocitaria bacteriana es la de prevenir la migración de fagocitos al sitio donde la bacteria está creciendo o limitando su efectividad. Una enzima bacteriana específicamente degrada la fracción C5a, que es una molécula que atrae los fagocitos fue recientemente descubierta en *Streptococcus pyogenes*. Algunas bacterias producen proteínas tóxicas que matan fagocitos, inhiben su migración o reducen el poder del estallido oxidativo. Estas toxinas no solo previenen el reclutamiento fagocitario a la infección, también protegen a la bacteria de los fagocitos que llegan al lugar de la infección.

la respuesta Actividades

Elaborar un cuadro sinóptico con los diferentes mecanismos de evasión de inmune.

Escriba con sus palabras el concepto de: invasina y “reacomodación del citoesqueleto”

Enviar el cuadro como documento World apellido_nombre_cuadro sinóptico.doc