

# INMUNIDAD FENTE A HONGOS

## MECANISMO DE EVASION DE LA RESPUESTA INMUNE

*IVAN, MARIA VICTORIA*  
2010



# Características Generales

- Eucariotas, unicelulares a multicelulares
- Alrededor de 1.5 millones de especies
- Heterótrofos
  - Absorben alimentos
  - Digestión extracelular
  - Saprófitos/Parásitos/Simbióticos
- Pared celular de quitina
- Se reproducen sexual y asexualmente.

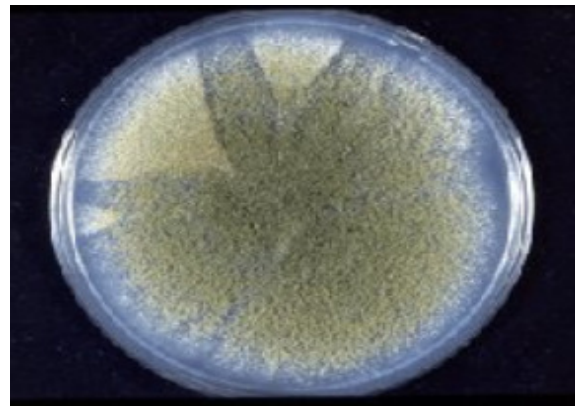


# Formas de Crecimiento

- **Macroscopicos:** setas, hongos de sombrero



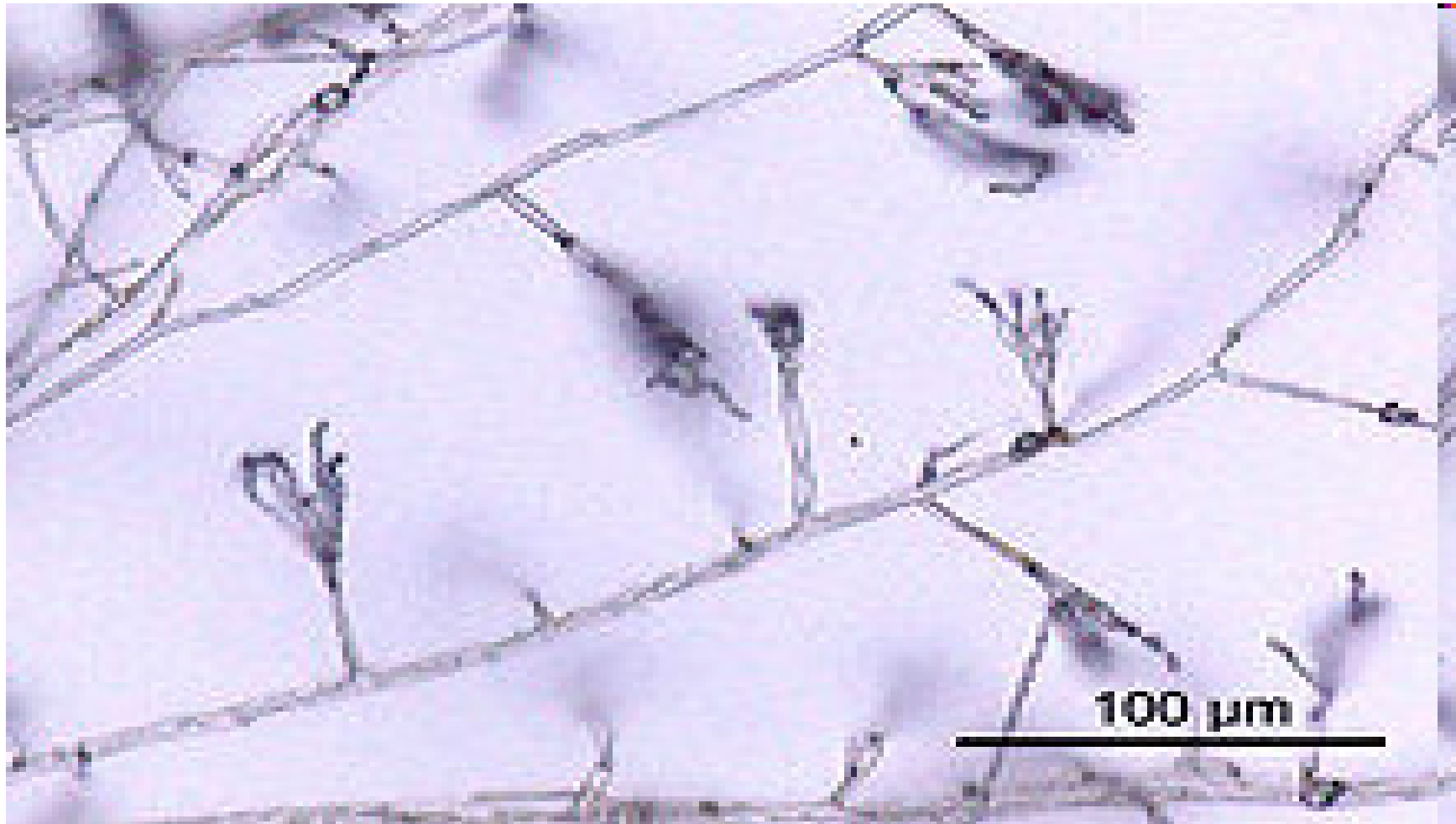
- **Microscopicos:** levaduras y hongos filamentosos



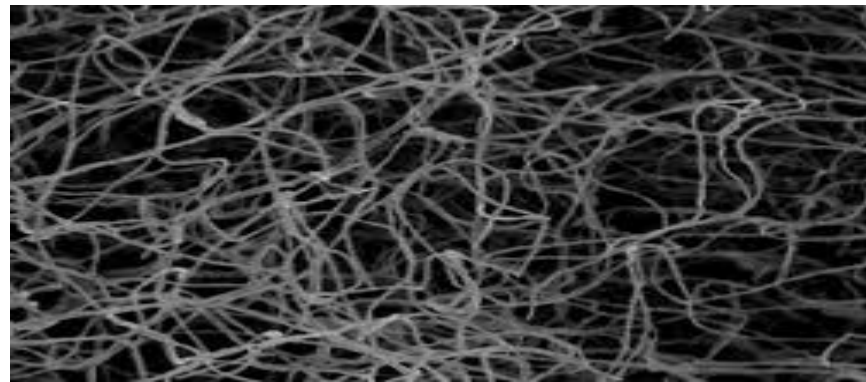
# Estructura

- Los hongos se presentan bajo dos formas principales: **hongos filamentosos** (antiguamente llamados "mohos") y **hongos levaduriformes**.
- El cuerpo de un hongo filamentoso tiene dos porciones, una reproductiva y otra vegetativa. La parte vegetativa, que es haploide y generalmente no presenta coloración, está compuesta por filamentos llamados hifas (usualmente microscópicas); un conjunto de hifas conforma el micelio (usualmente visible). A menudo las hifas están divididas por tabiques llamados septos.
- Los hongos levaduriformes — o simplemente levaduras — son siempre unicelulares, de forma casi esférica. No existen en ellos una distinción entre cuerpo vegetativo y reproductivo.

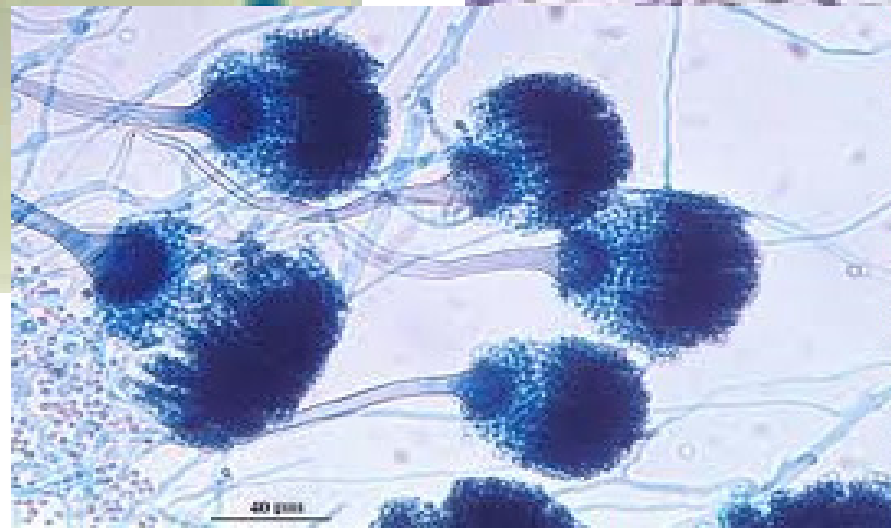
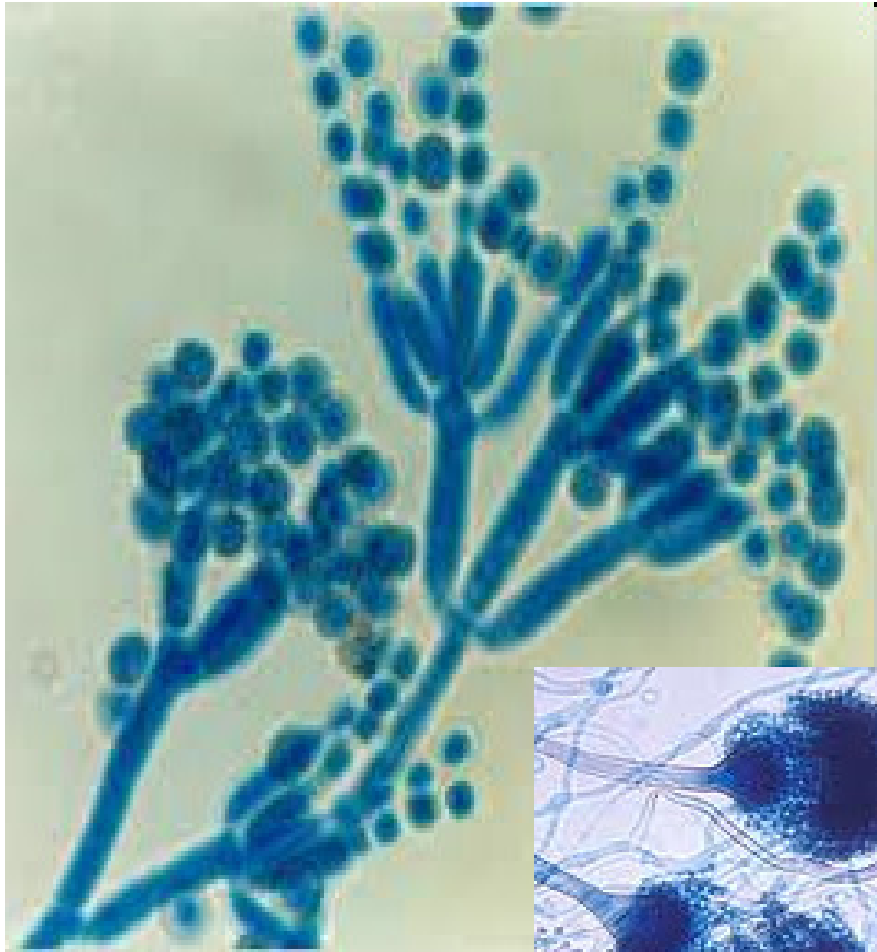
Hongos filamentosos:  
Hifas de *Penicillium*



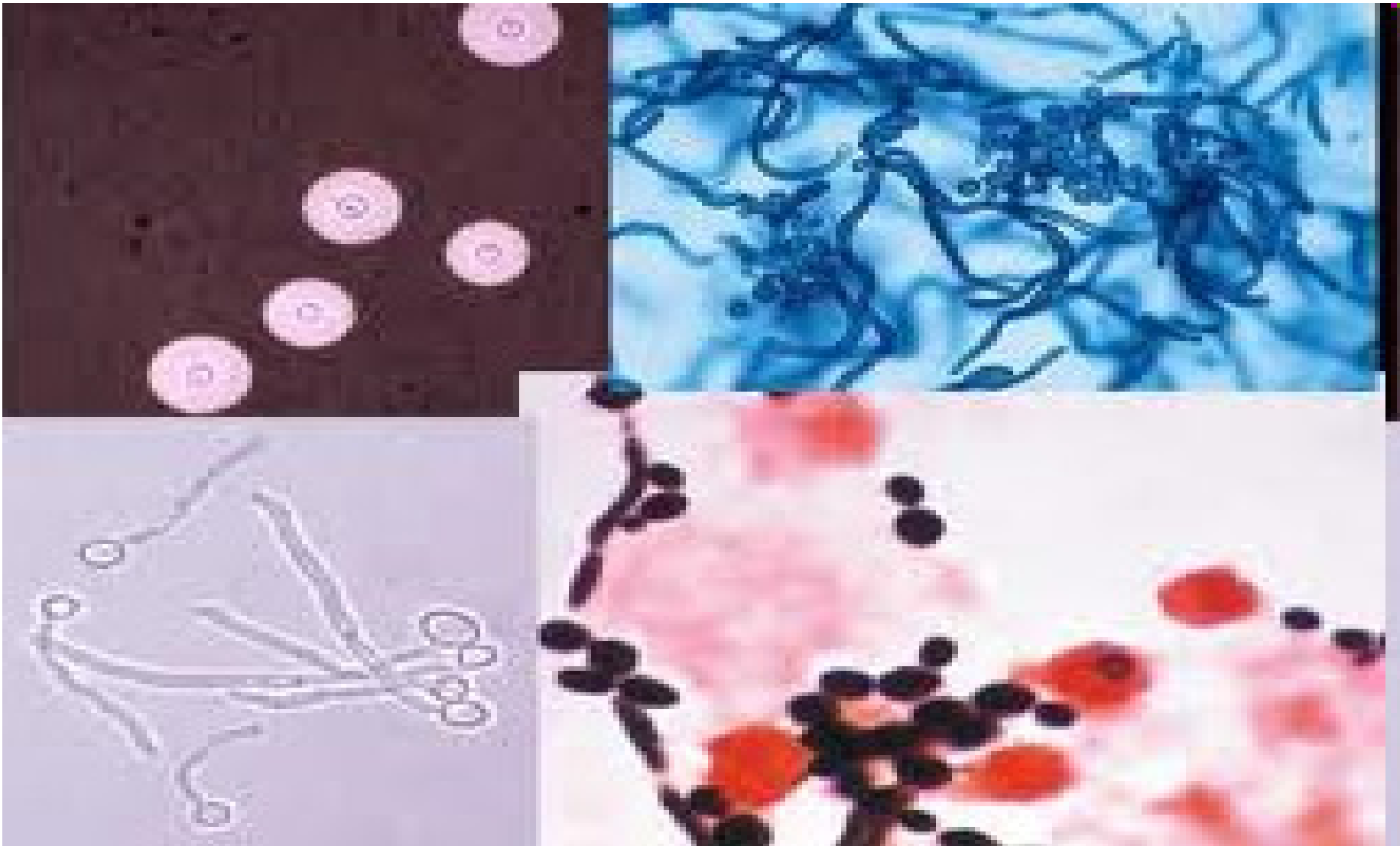
# Micelio fúngico



# Hongo filamentoso



# Hongos levaduriformes: Levaduras





# Defensa humanas frente a hongos

## CLASIFICACIÓN DE LAS BARRERAS DE DEFENSAS HUMANAS

PRIMARIAS	SECUNDARIAS (GL. BLANCOS)	TERCIARIAS (GL. BLANCOS)
PIEL	MACRÓFAGOS	LINFOCITOS T
MUCOSAS	MONOCITOS Y POLIMORFONUCLEARES	LINFOCITOS B

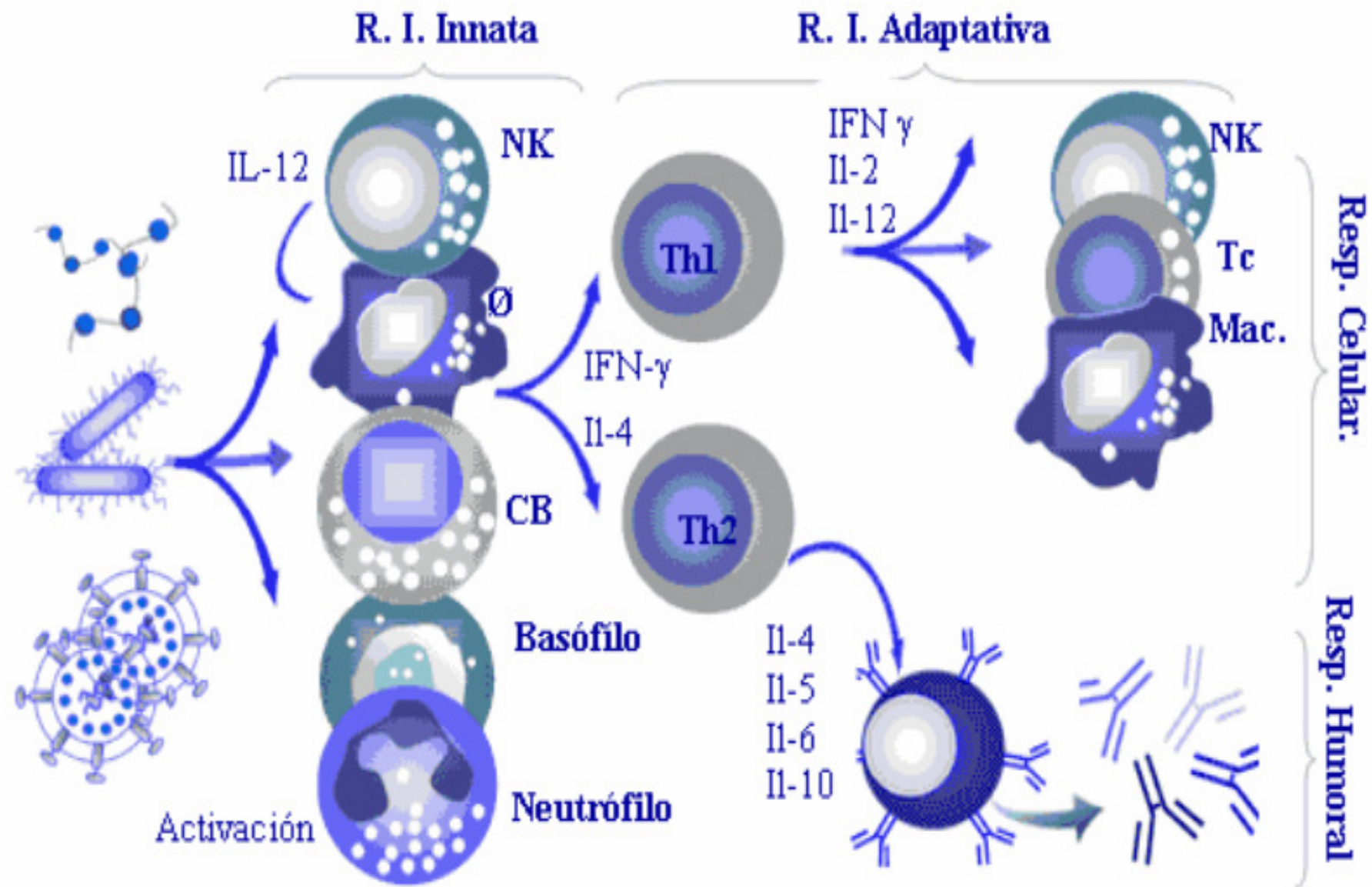
# Respuesta Inmune contra hongos

- Los hongos pueden vivir en los tejidos extracelulares o en el interior de los fagocitos.
- Por lo tanto, las respuestas inmunitarias frente a ellos suelen ser combinaciones de las inducidas por las bacterias intracelulares y extracelulares.
- Existen también receptores del Sistema Inmune Innato capaces de reconocer estructuras de hongos, como los Receptores de tipo C - lectinas, que inducen a activación de macrófagos y neutrófilos fundamentalmente.
- Para los hongos que colonizan el interior de las células, la Respuesta inmune celular mediada por Linfocitos T CD4 y T CD8, son efectivas para controlar la infección, al igual que para las bacterias intracelulares.
- A menudo, los hongos provocan respuestas de anticuerpos específicos, que son útiles para el diagnóstico; sin embargo es discutida la eficacia de la inmunidad humoral mediada por anticuerpos para la protección.

# Inmunidad innata y adaptativa frente a hongos

Los principales mediadores de la inmunidad innata frente a los hongos son los neutrófilos y los macrófagos.

Los neutrófilos liberan sustancias fungicidas, tales como intermediarios reactivos del oxígeno y enzimas lisosómicas, sí como que fagociten a los hongos para su eliminación intracelular.



Los macrófagos participan tanto en respuesta inmune innata como adaptativa y mientras que los tres elementos esenciales de la respuesta inmune celular son los linocitos Tc, células K y macrófagos.

La inmunidad celular es el mecanismo más importante de la inmunidad adaptativa frente a las infecciones por hongos.

Linfocitos TCD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> colaboran para eliminar las levaduras de **C. neoformans** que tienden a colonizar los pulmones y el encéfalo de los huéspedes inmunodeprimidos.

Las infecciones por **Candida** suelen comenzar en las superficies mucosas y parece que la inmunidad celular evita la propagación de los hongos a los tejidos.



.....algunos ejemplos

# *Candida albicans:*

## FACTORES DE VIRULENCIA

Existen diversos factores potenciales de virulencia como:

- La morfología celular
- La actividad enzimática extracelular
- El cambio de fenotipo
- Los factores de adhesión que favorecen la formación de biopelículas

# Elementos de patogenicidad

- Cambio reversible de forma durante la infección ( HIFA A LEVADURA )
- **PARED DEL HONGO:** Resistencia al medio externo. Resistencia a la lisis por parte del complemento.
- **Presencia de melanina en la pared fúngica:** favorece la menor producción de TNF $\alpha$ , disminuye la linfoproliferación, la formación de Ac. y la liberación de intermediarios del Oxígeno de los leucocitos



# Actividad enzimática extracelular

- Tienen la capacidad de romper polímeros que proporcionan nutrientes accesibles para el crecimiento de los hongos.
- Inactivar las moléculas útiles en la defensa del huésped:
  - **Proteasas**
  - **Fosfolipasas**
  - **Lipasas**

# Proteasas

- Familia de proteínas de secreción de aspartato proteinasas (**SAP**) que le proporcionan al hongo un sistema proteolítico.
- La presencia de los genes de la familia SAP es única en las especies patógenas de *Candida*.

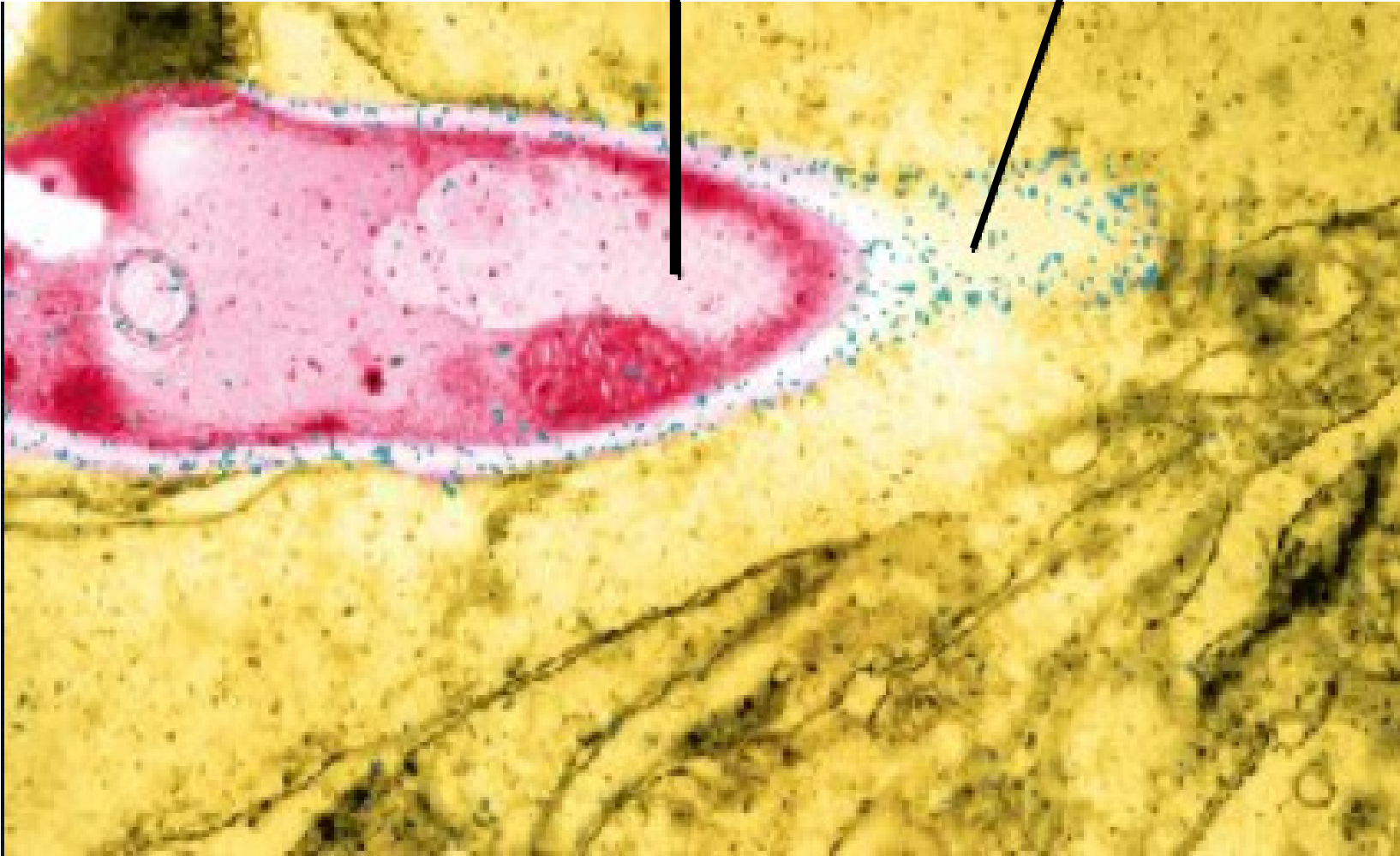
Digestión de moléculas proteínicas para adquirir nutrientes

Digerir o distorsionar las membranas del huésped y facilitar la adhesión, la invasión a tejidos

Digestión de moléculas del sistema inmunitario del huésped para evitar o resistir el ataque antimicrobiano de éste.

*Candida*

PLB



# Morfología celular

**Polimórfica**, forma de levadura (blastosporas) o como filamentos (pseudohifa o hifa). **Morfogénesis:** puede convertirse de forma reversible a células de levadura, con crecimiento de hifa o pseudohifa.

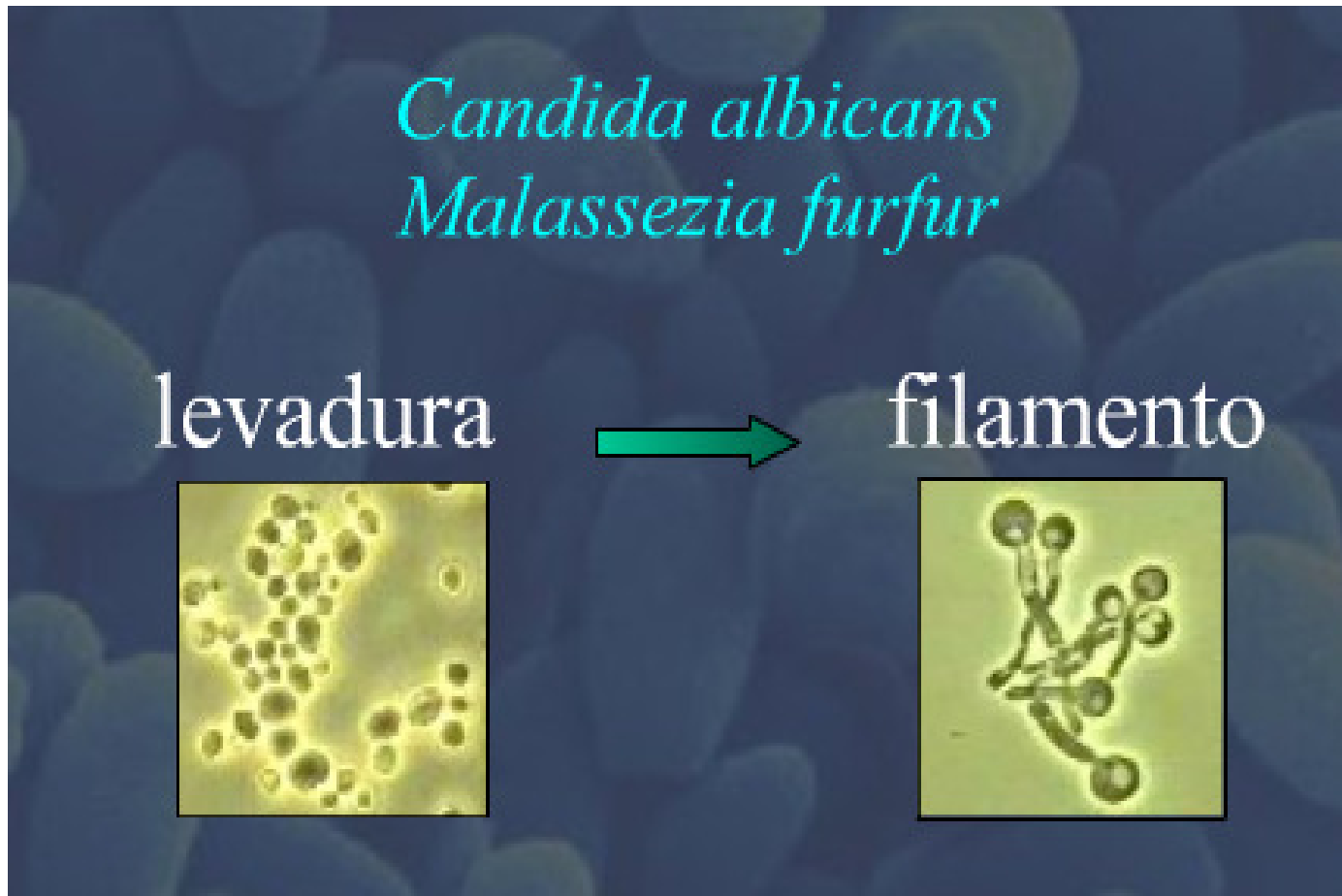
La **transición de levadura a hifa** es uno de los **atributos de virulencia**

**invación tisular**, abrir la brecha entre las barreras tisulares, gracias a que **su punta es el sitio de secreción de enzimas capaces de degradar proteínas, lípidos y otros componentes celulares**, ésta facilita su infiltración en sustratos sólidos y tejidos.



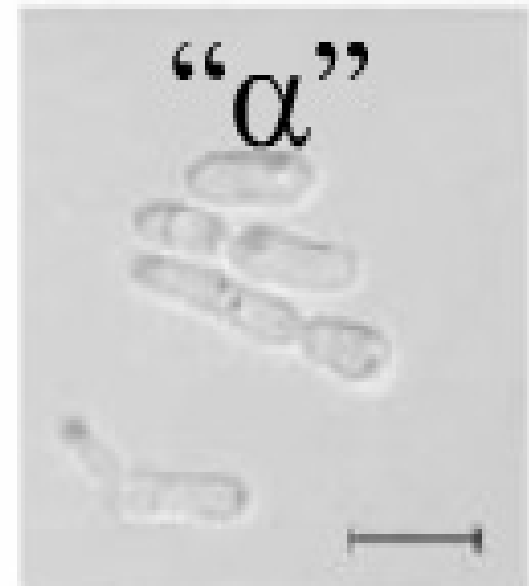
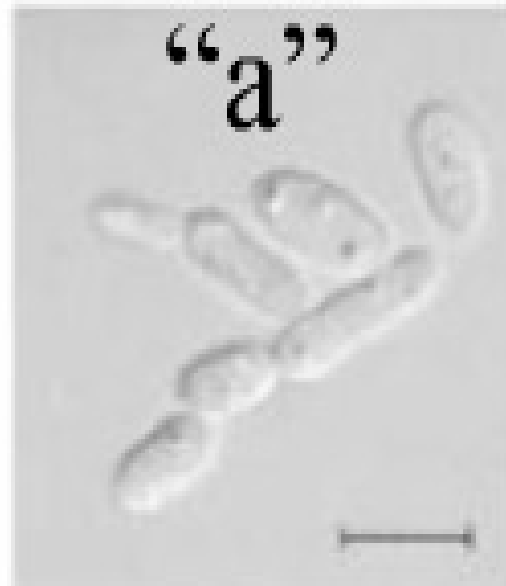
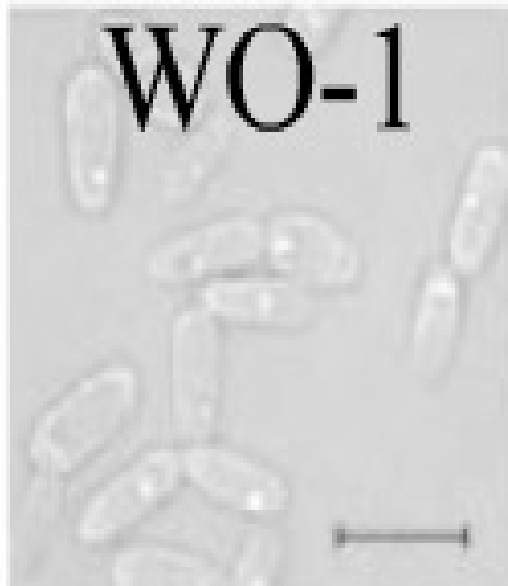
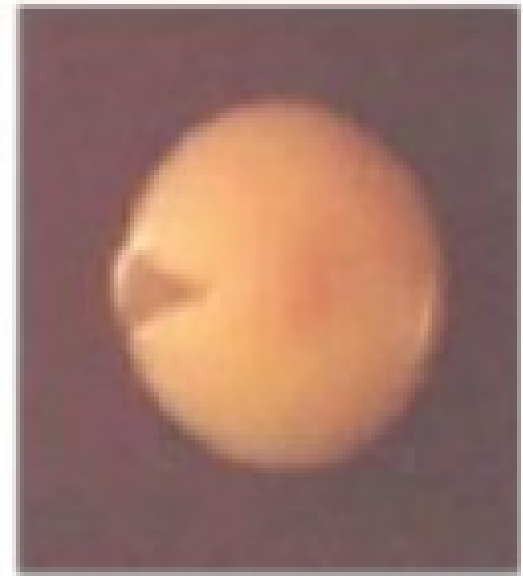
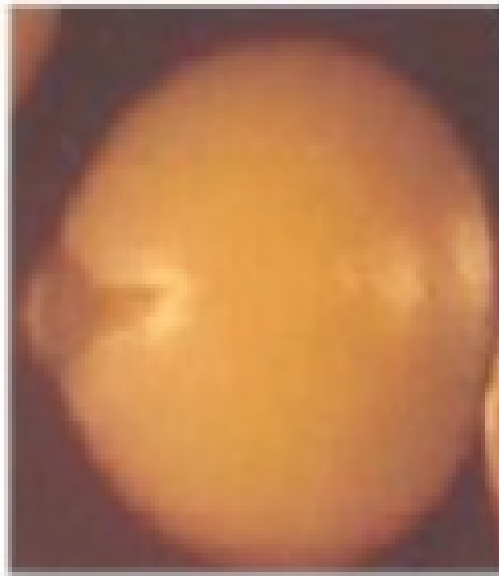
# Morfogenesis

- Mejora la adherencia, invasividad, diseminación.
- **Resistencia a la fagocitosis**



# Transición Fenotípica ("switching")

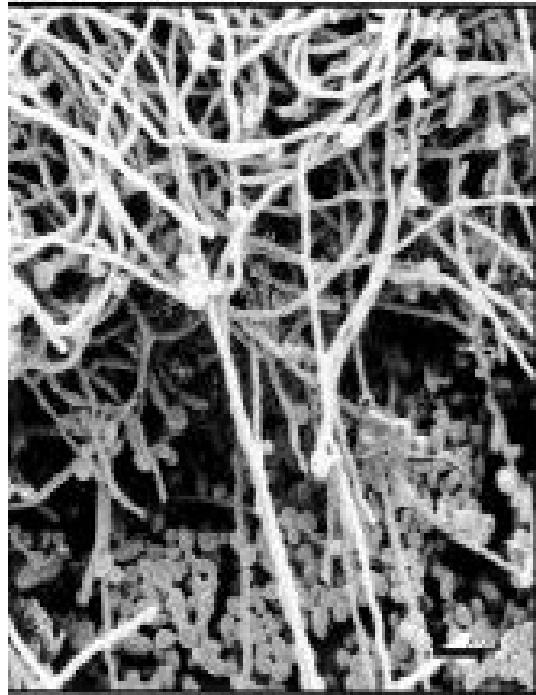
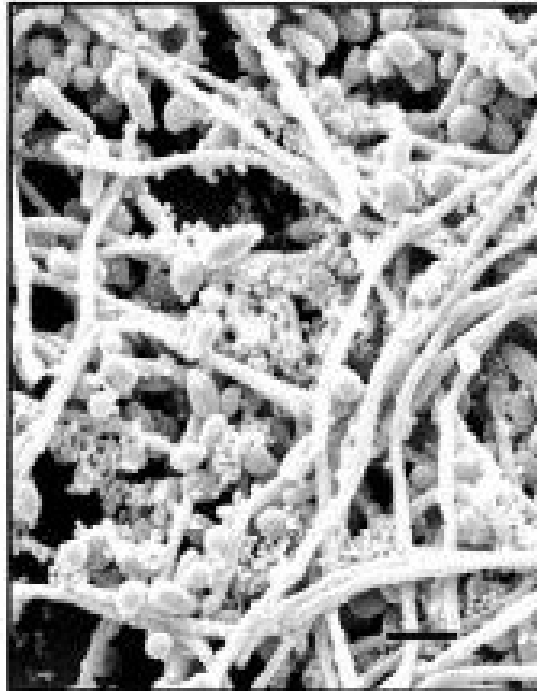
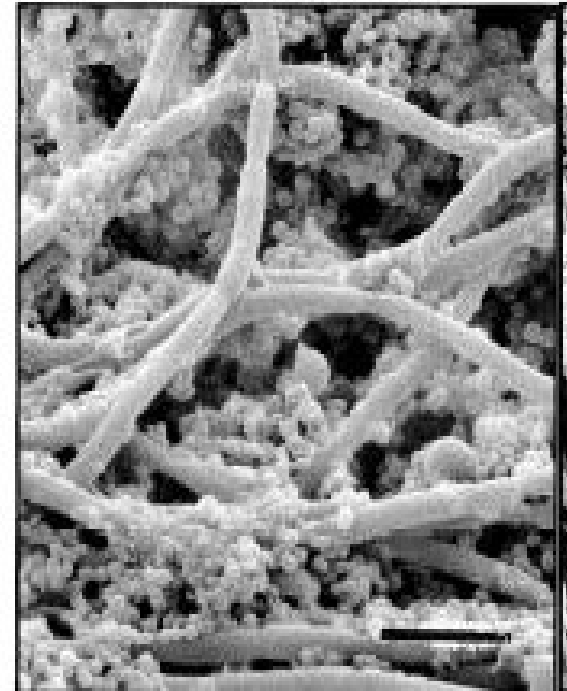
- Cambios espontáneos de la morfología de la colonia, los cuales son reversibles y con alta frecuencia. La transición fenotípica se ha correlacionado con virulencia y variación antigénica.
- El sistema mas estudiado corresponde al de la cepa WO-1 de *C. albicans*. Existen factores de virulencia que se expresan de manera fase dependiente (SAP1 y SAP3 fase opaca y SAP2 y EFG1 en fase white)





# Biopelículas

- Catéteres IVo SV y TOT, se asocian con infecciones y se detecta la formación de biopelículas en su superficie; válvulas cardiacas, marcapasos y reemplazos de articulaciones.
- Una biopelícula es una comunidad de microorganismos unidos irreversiblemente a una superficie que contiene matriz exopolimérica y que muestra propiedades fenotípicas distintivas.
- las células desarrollan características fenotípicas que son diferentes de sus contrapartes planctónicas: incremento en la resistencia a los agentes antimicrobianos y la protección de las defensas del huésped.

**A****B****C**

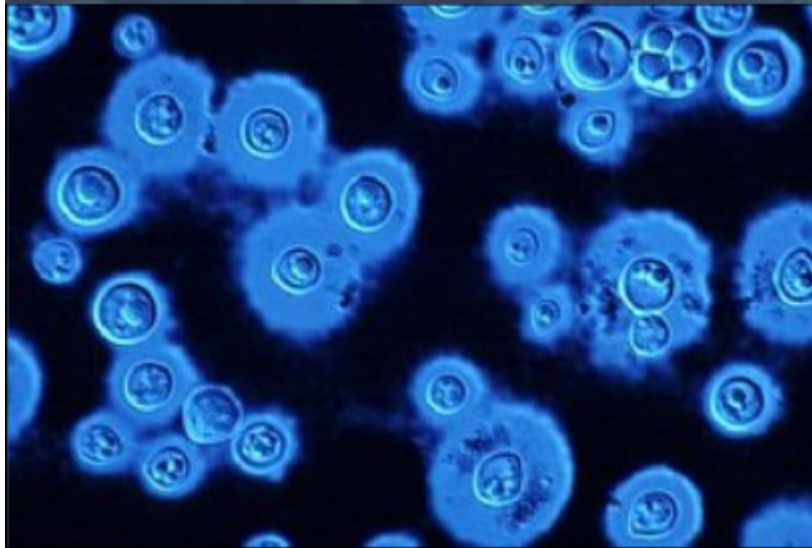
### ***C. albicans* y biopelículas mixtas formadas in vitro.**

- (A) *C. albicans* biopelícula que muestra la estructura de doble capa de las células germinales-tubo-formación e hifas creciendo por encima de las capas de células de levadura (blastosporas).
- (B) biofilm de especies mixtas de *C. albicans* (levadura y las formas de hifas) y *S. gordonii* (cocos pequeños con células individuales y grupos adheridos a la mayor parte blastosporas).
- (C) biofilm de especies mixtas de *C. albicans* (sobre todo las formas de hifas) y *Streptococcus salivarius*. Bares, 10 micras.

# Hidrofobicidad

- La hidrofobicidad de la superficie celular de *C. albicans* permite la evasión de la acción de las células fagocíticas.
- Depende de la combinación de:
  - Expresión combinada de una serie de proteínas hidrofobicas en la superficie fúngica
  - Cambios en al glicosilacion de las proteínas de las capas mas externa.

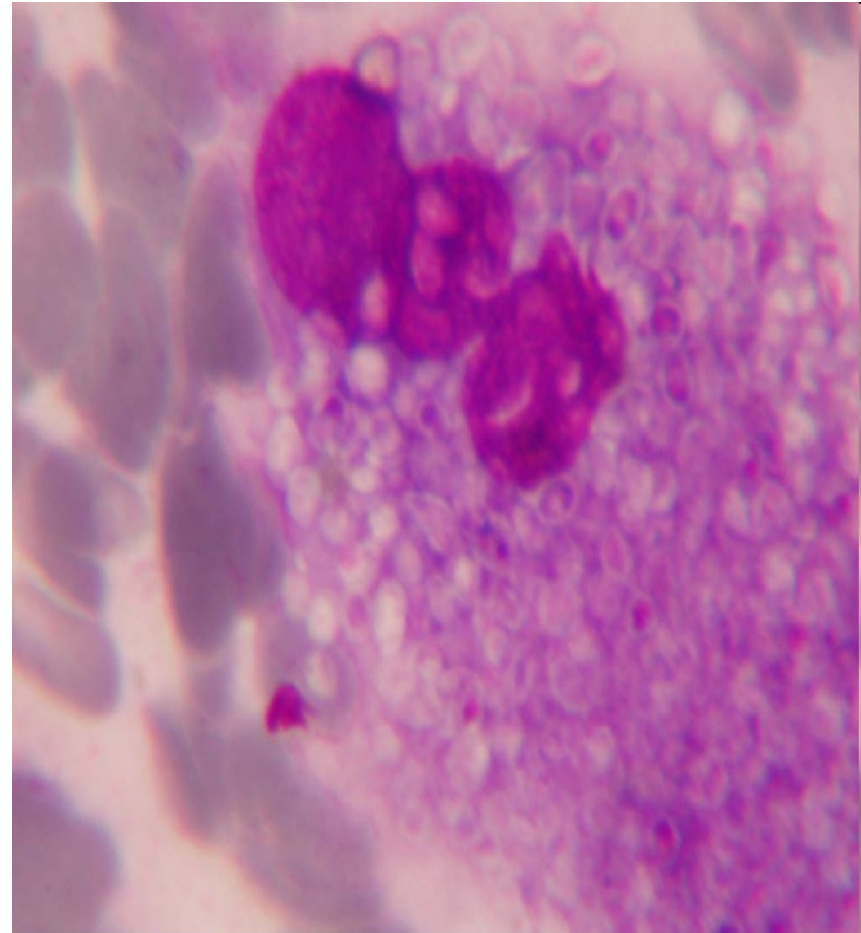
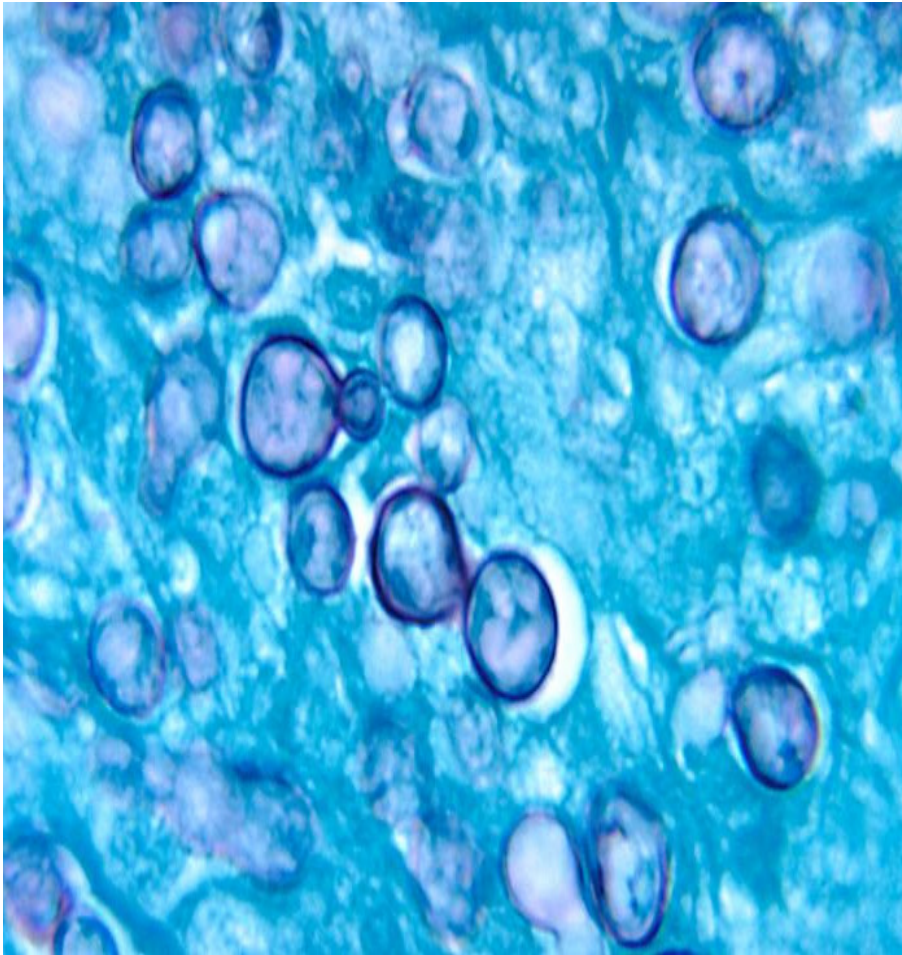
# *Cryptococcus neoformans*: FORMACION DE CAPSULA



**Favorece:** menor estallido respiratorio, menor producción de citoquinas Tipo Th1, y la producción de citoquinas Tipo Th2.



*Histoplasma capsulatum*:  
**DESARROLLO INTRACELULAR**



**Se transforman en el sistema retículo endotelial en levaduras  
resistiendo su degradación en los macrófagos**

# Internalización rápida

- Utilizan moléculas del hospedero para facilitar su entrada mas rápida.
- Las levaduras de *Histoplasma* emplean para internalizarse Rc propios de las células del hospedero:  $\beta$ -2-integrina o Leu-CAM CD11b/CD18.

# Mecanismos de la levadura que mantienen el pH ligeramente ácido

V-ATPas  
y man

eneración

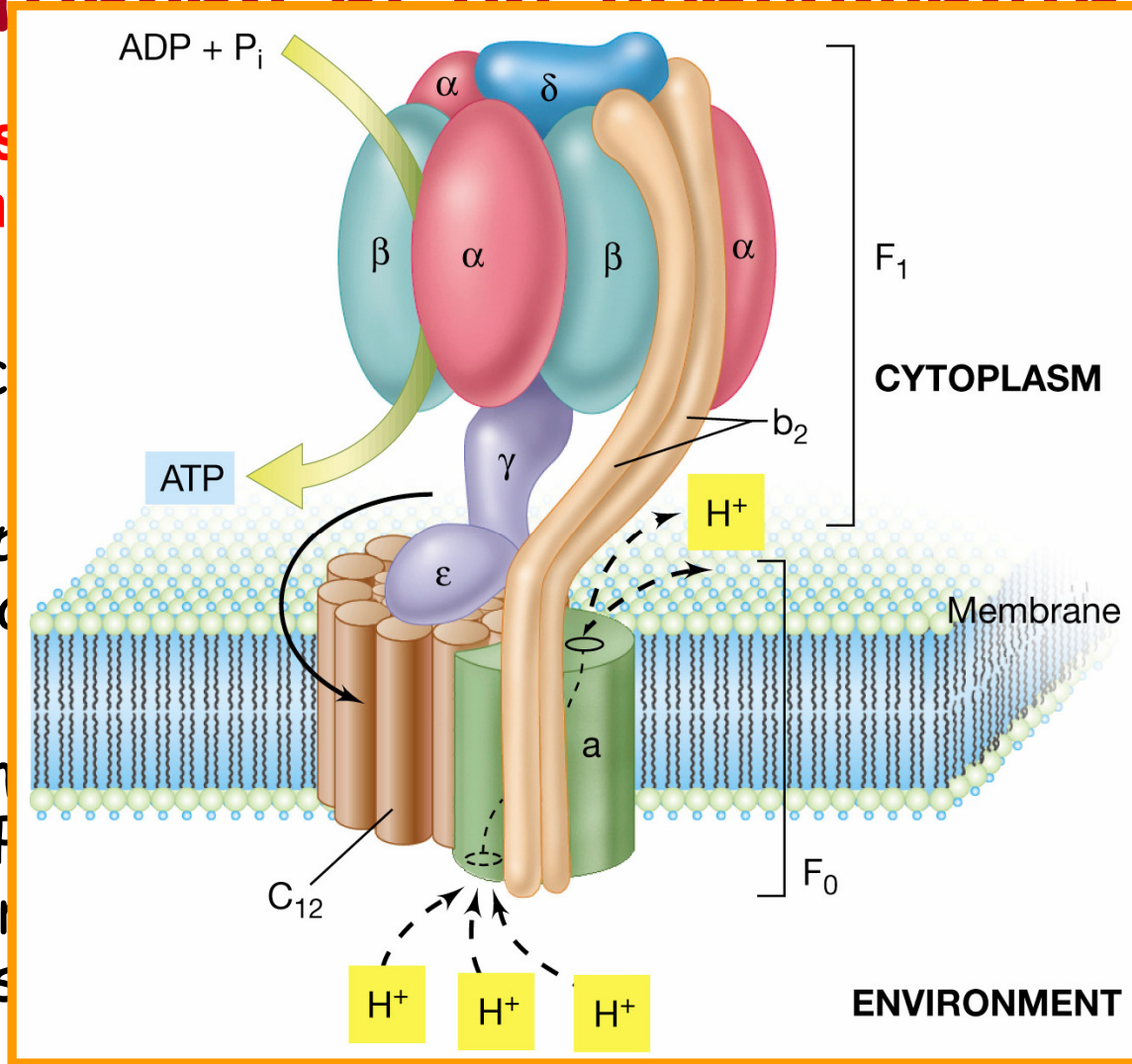
Dos mec

► *H. cap*  
neutro

na

► El hom  
V-ATP  
inhibi  
ATPas

tivaría la  
usiera  
n la V-



# Supervivencia a la limitación de nutrientes

- **Adquisición de hierro**
  - Liberación de Fe unido a transferrina por descenso de ph.
  - Sideroforos
  - Reducción ferrica
- **Adquisición de calcio**
  - levaduras liberan una proteína de unión de Ca (CBP) en el medio de crecimiento
  - El gen que la codifica CBP1 se expresa solo en la fase levaduriforme y no en la fase micelial





**MUCHAS GRACIAS...**



