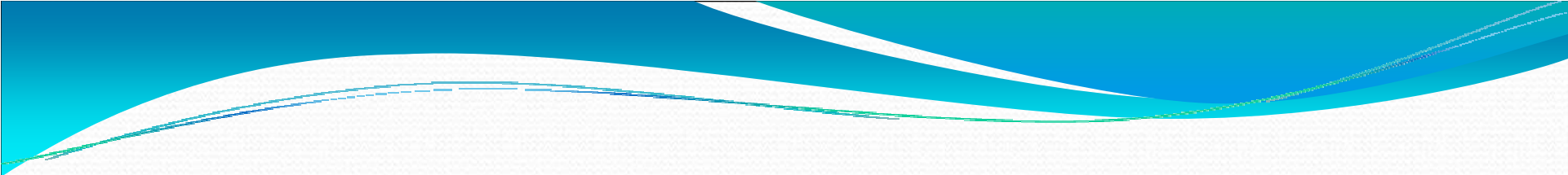



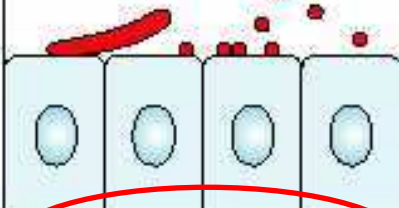

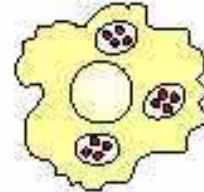
PAMPs – PRRs

- 
- **La respuesta inmune innata permite distinguir entre estructuras propias y estructuras no propias compartidas por diferentes agentes infecciosos mediante un conjunto de receptores solubles y/o de membrana (PRR), que reconocen un determinado “patrón molecular asociado al patógeno” (PAMP).**

Receptores para el reconocimiento de patógenos (PRR) y sus ligandos

Family	Member (major ligand)	
TLRs	TLR1 (triacyl lipopeptides), TLR2 (LTA ^a , zymosan, lipopeptides), TLR3 (dsRNA, polyI:C), TLR4 (LPS), TLR5 (flagellin), TLR6 (diacyl lipopeptides), TLR7 (ssRNA, R848), TLR8 (ssRNA, R848), TLR9 (CpG-DNA), TLR11 (profilin-like molecule)	PRR de membrana
C-type lectin receptors	Mannose receptor (ligands bearing mannose, fucose, or N-acetyl glucosamine), DC-SIGN (ICAM-2/3, HIV gp120, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ManLAM), Dectin-1 (zymosan, β-glucans from fungi)	
Scavenger receptors	Scavenger receptor A (modified LDL, apoptotic cells), CD36 (oxidized LDL, apoptotic cells), MARCO (modified LDL)	
Complement receptors	Integrins [CR3 (iC3b, β-glucan, fibrinogen), CR4 (iC3b, β-glucan, fibrinogen)], gC1qR (C1q), C5aR (C5a)	
Receptores para la fracción Fc de las Inmunoglobulinas (FcR).		
CARD helicases	RIG-I (uncapped 5'-triphosphate RNA), MDA5 (polyI:C, dsRNA from EMCV)	PRR citoplasma
NOD-like receptors	NOD1 (iE-DAP), NOD2 (MDP), 14 NALPs [NALP1 (cell rupture), NALP1b (anthrax lethal toxin), NALP3 (bacterial mRNA, R848, extracellular ATP, uric acid crystals)], IPAF (<i>Salmonella</i> flagellin), NAIP5 (<i>Legionella</i> flagellin)	
Complement	C3 (carbohydrates and proteins on microbial surfaces), C1q (immune complexes, apoptotic cells)	PRR solubles
Pentraxins	SAP (LPS, C1q, apoptotic cells), CRP (PC, C1q, apoptotic cells), PTX3 (galactomannan, C1q, zymosan, apoptotic cells)	
Collectins	MBL (LPS, LTA, HIV gp120)	

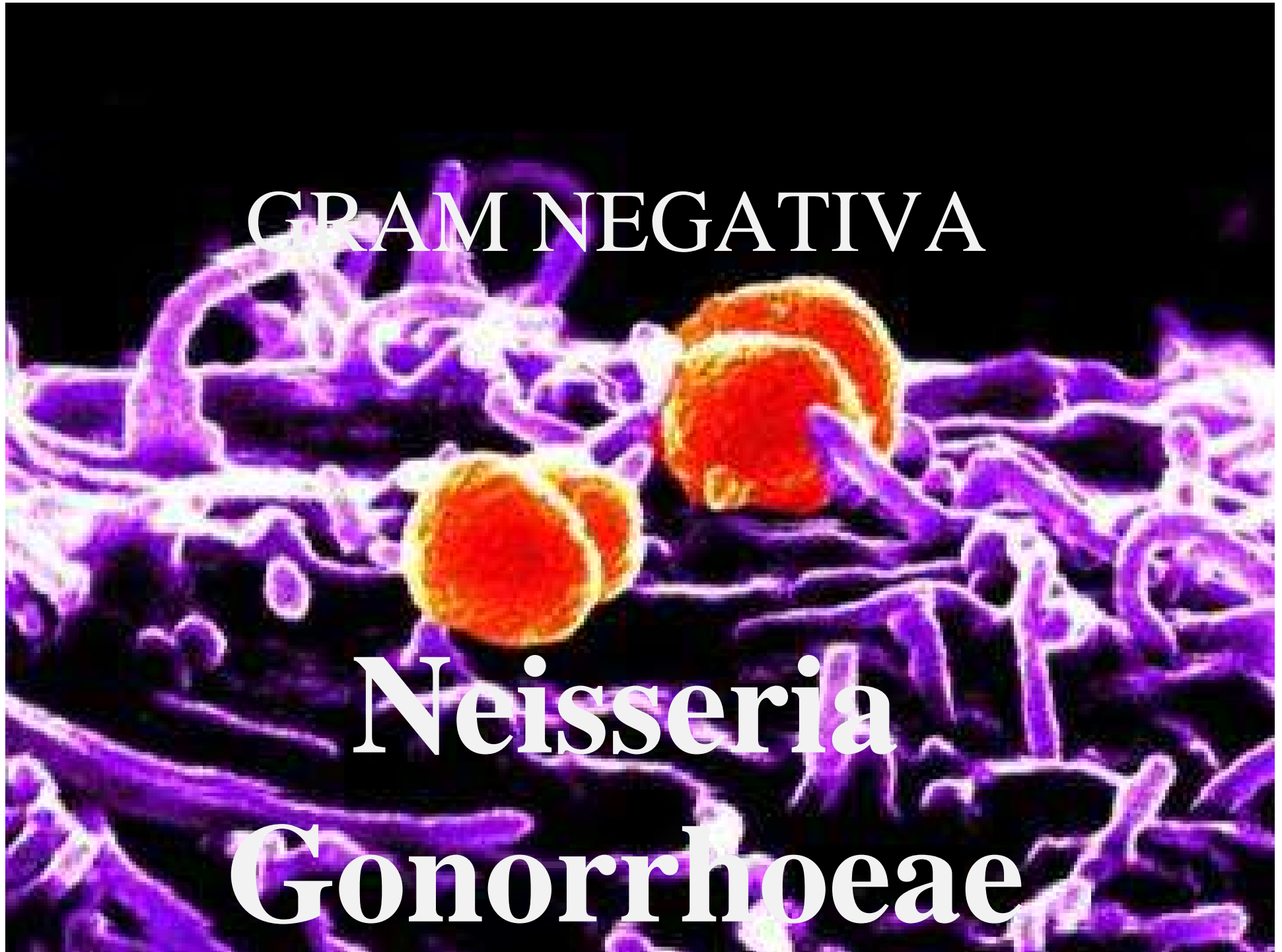
Figure 8.4

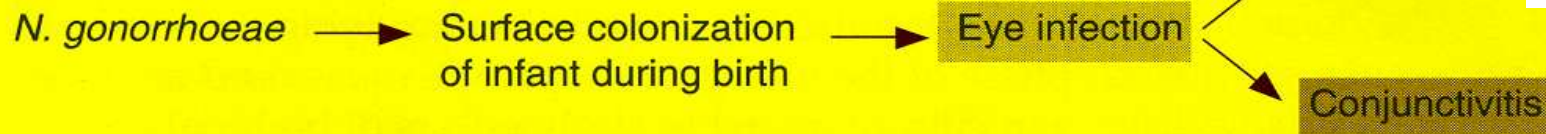
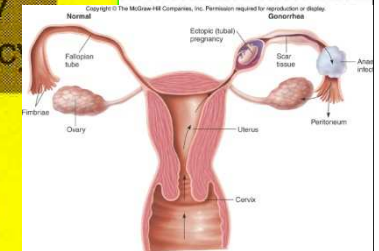
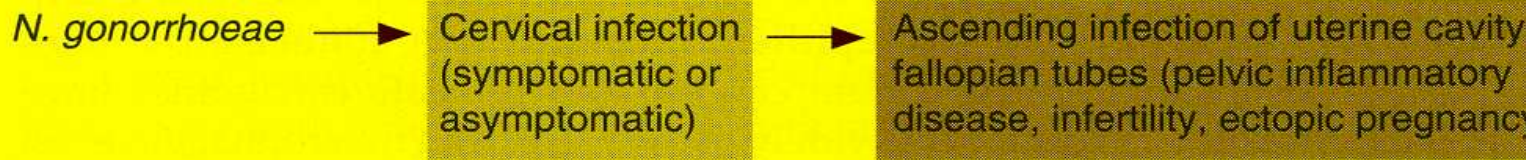
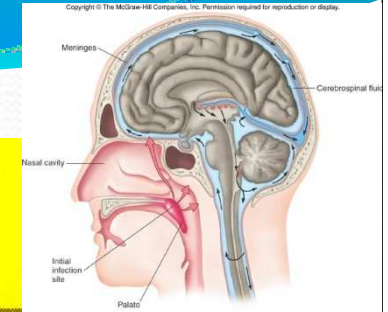
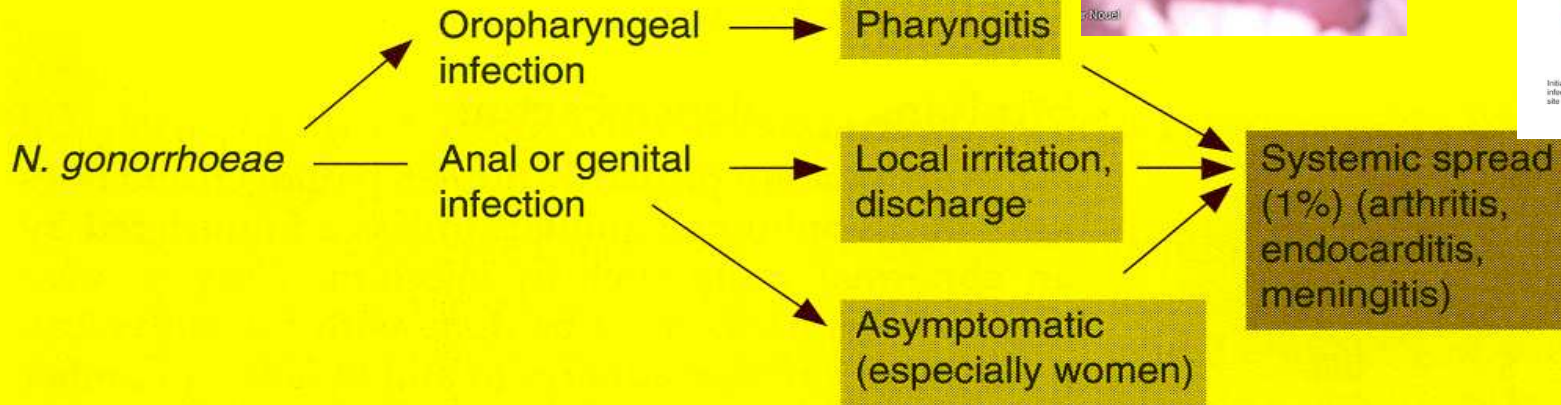
	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
Site of Infection				
Organisms	<p>Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms</p>	<p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> Worms <i>Mycoplasma</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i></p>	<p>Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoa</p>	<p>Mycobacteria <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i></p>
Protective Immunity	<p>Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization</p>	<p>Antibodies, especially IgA Anti-microbial peptides</p>	<p>Cytotoxic T cells NK cells</p>	<p>T-cell and NK-cell dependent macrophage activation</p>

GRAM NEGATIVA

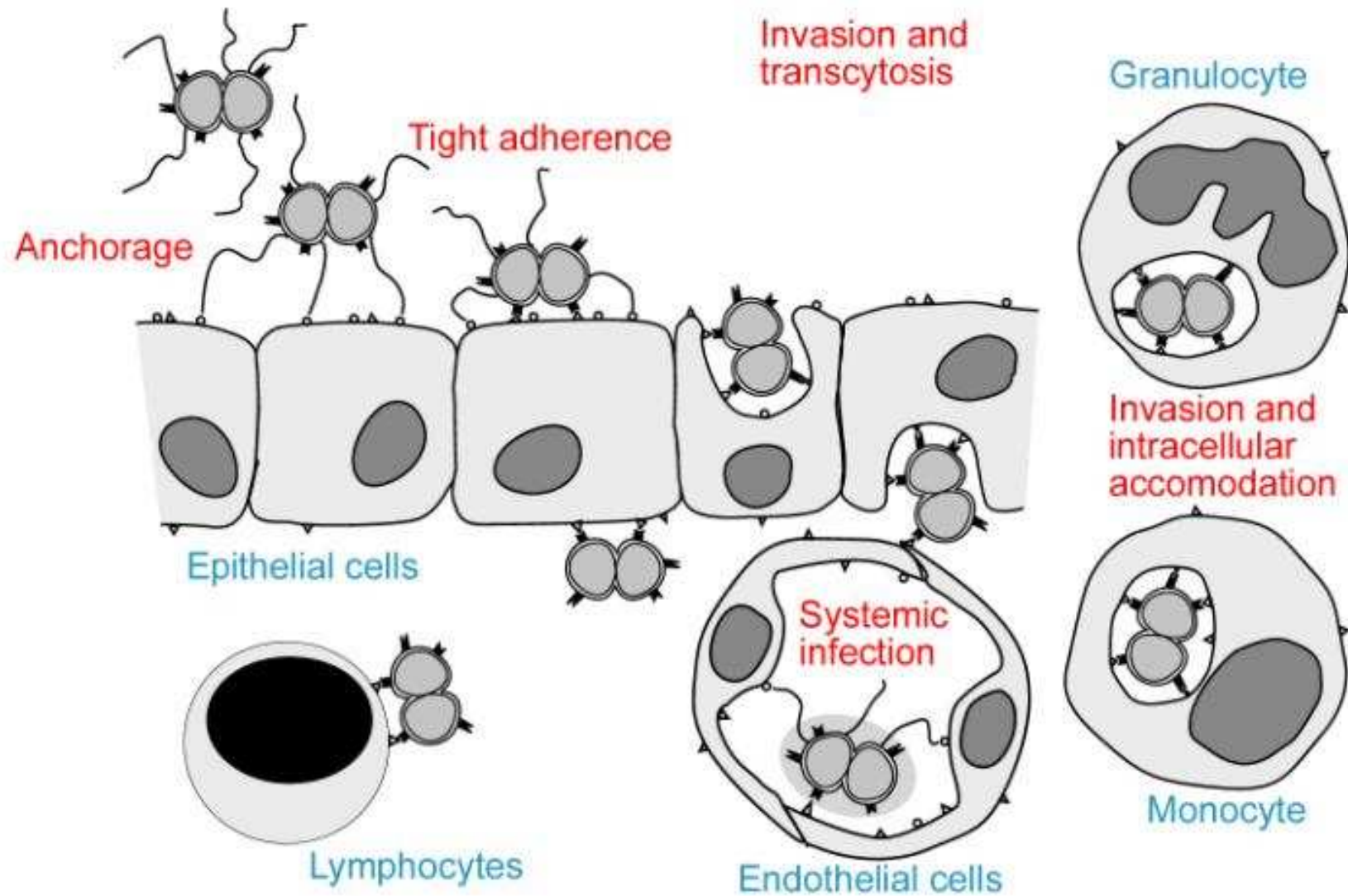
Neisseria

Gonorrhoeae



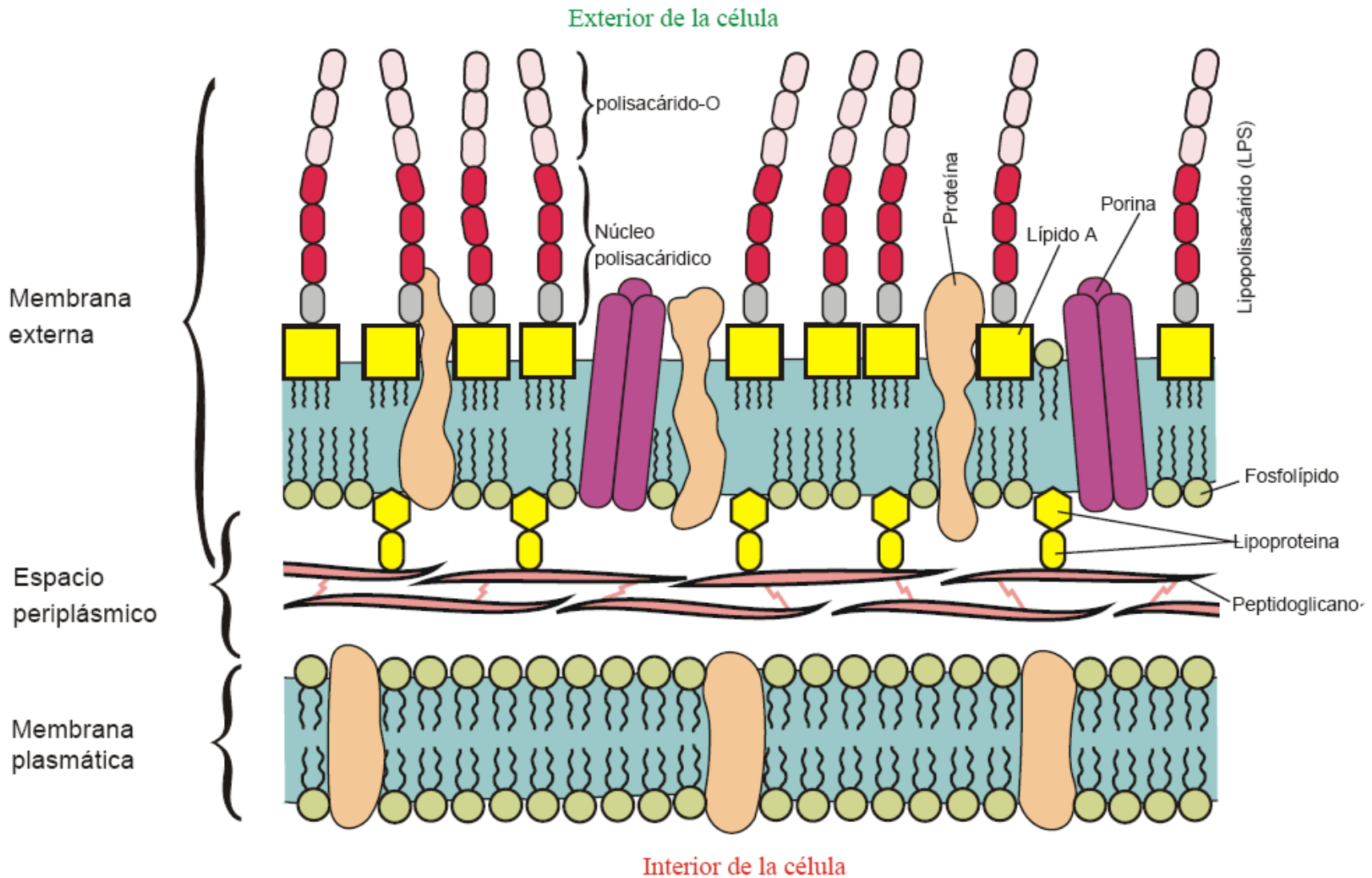


Infection by Neisseria

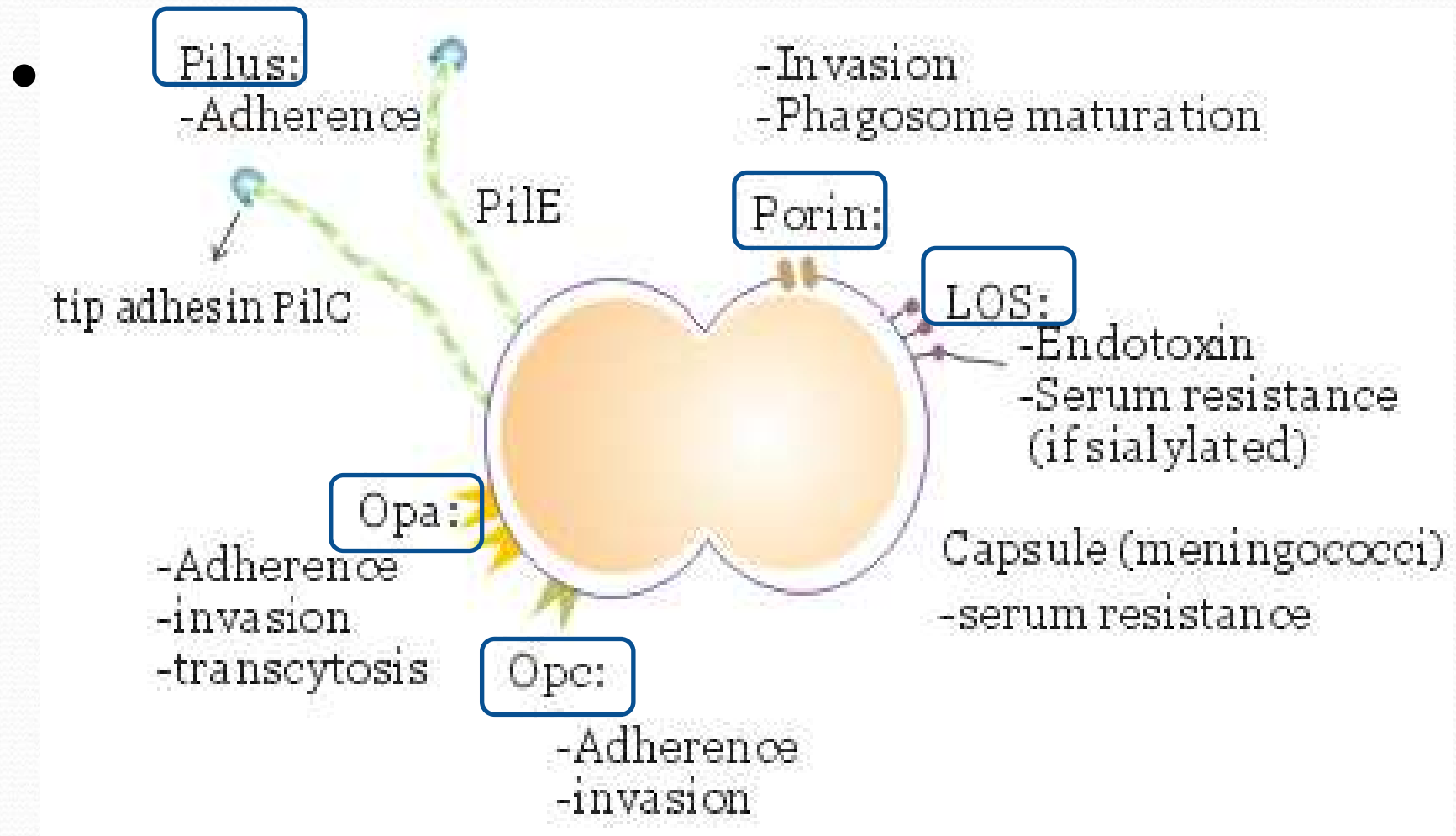


Pared Celular de Gram

Negativa

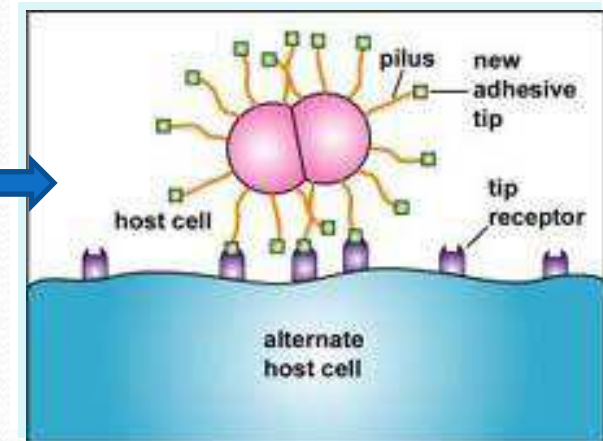
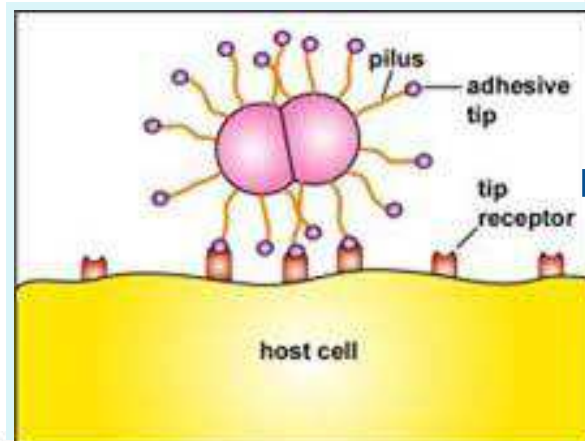
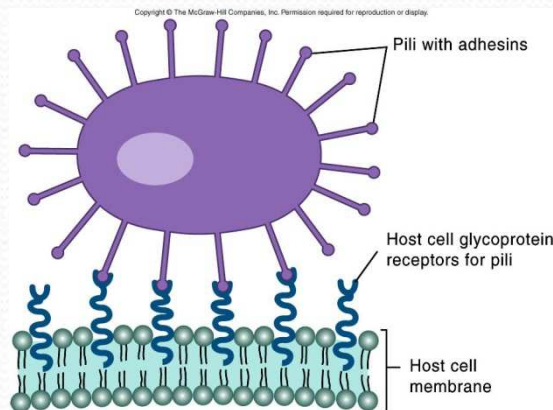


Factores de virulencia



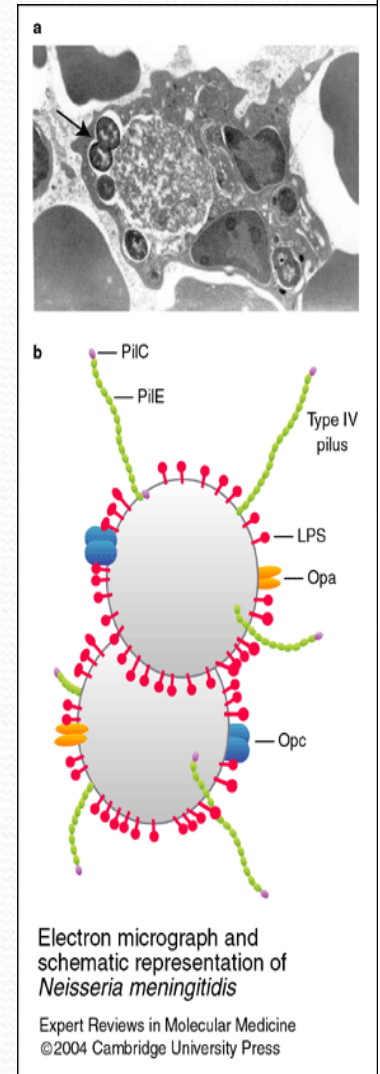
Factores de virulencia

-Pili: Permite la adhesión fuerte a células epiteliales y endoteliales. Los gonococos producen pili tipo IV, conformados al menos por 2 proteínas: PiliE (subunidad principal y altamente variable) y PiliC (adhesina localizada solo en la punta del pili)



• La proteína I (PI)

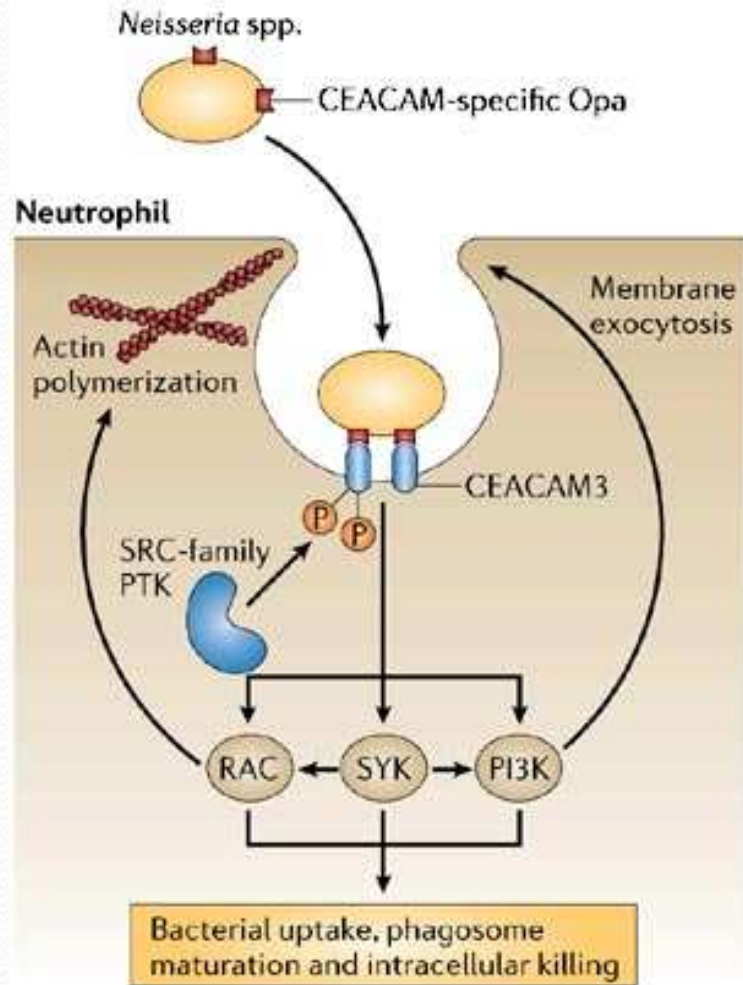
- Es otro componente estructural que se extiende por la membrana externa del gonococo, se encuentra en trímeros que forman poros en la superficie.
- Se ha observado que cada cepa de gonococo expresa sólo un tipo de PI mediante reacciones de aglutinación con anticuerpos monoclonales, de modo que se distinguen dos tipos, IA y IB, de los cuales 24 serovares son del tipo IA, y 32 serovares, del tipo IB.⁹



• La proteína II (Opa)

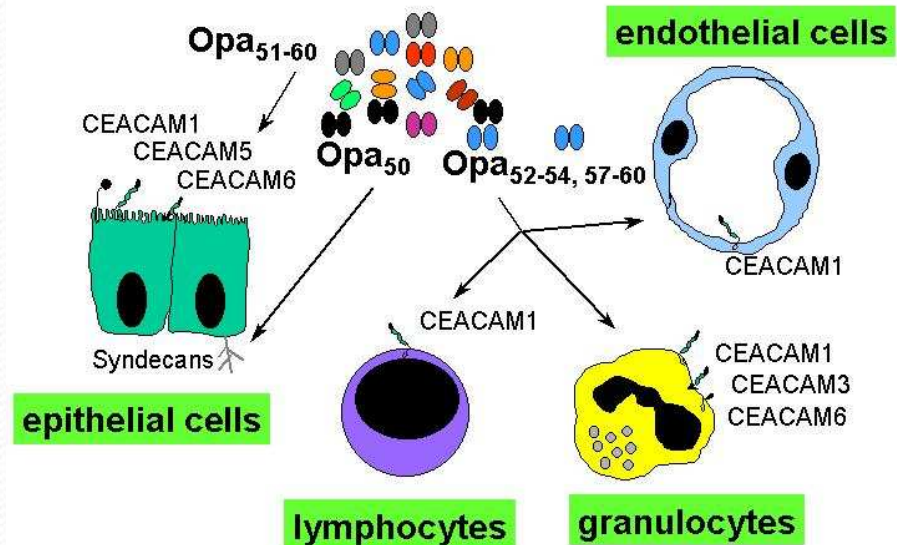
- Es transmembranal y también participa en la adherencia de los gonococos, para su fijación a las células del hospedero; una parte de la molécula de PII se encuentra en la membrana gonocócica externa y el resto se encuentra sobre la superficie. La expresión de PII es fenotípicamente variable; las bacterias pueden cambiar de PII+ a PII- y a la inversa.

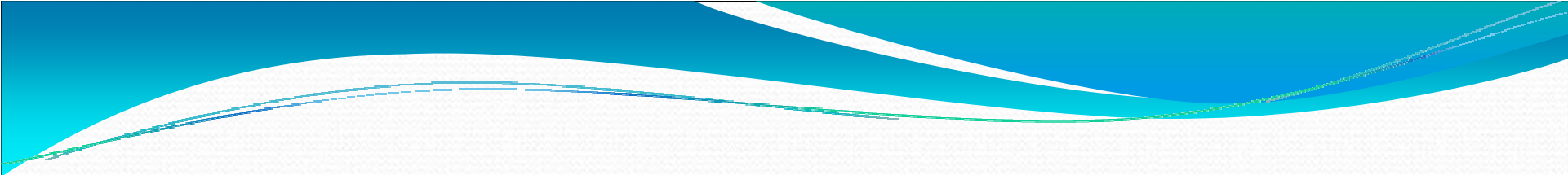
Proteína II-Opa



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

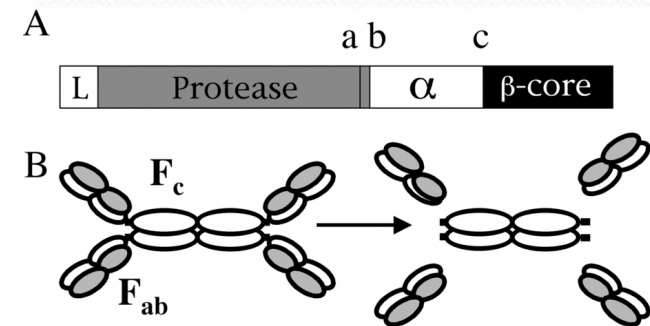
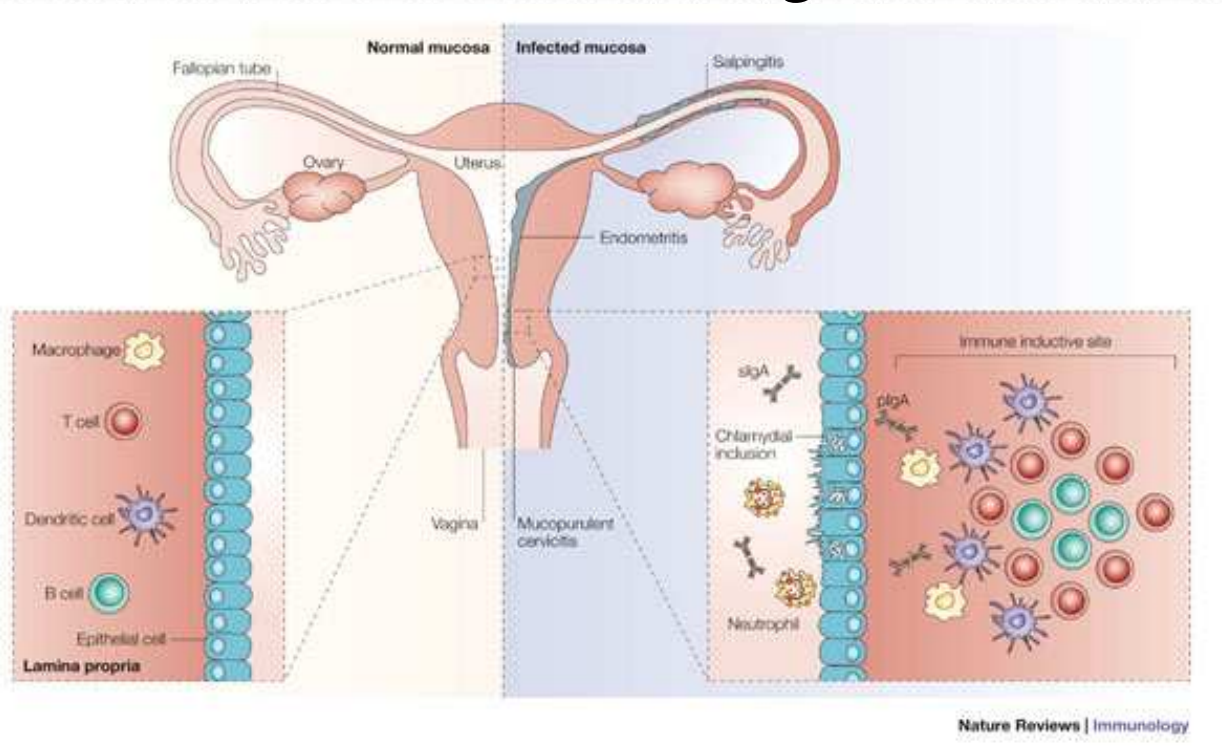
Opa variation influences cell tropism of *N. gonorrhoeae*



- 
- **La proteína III o Rpm** (PM 33 kd) se conserva desde el punto de vista antigénico en todos los gonococos y se relaciona con la PI en la formación de poros en la superficie celular, sin que aparentemente tenga un papel patogénico en la enfermedad.

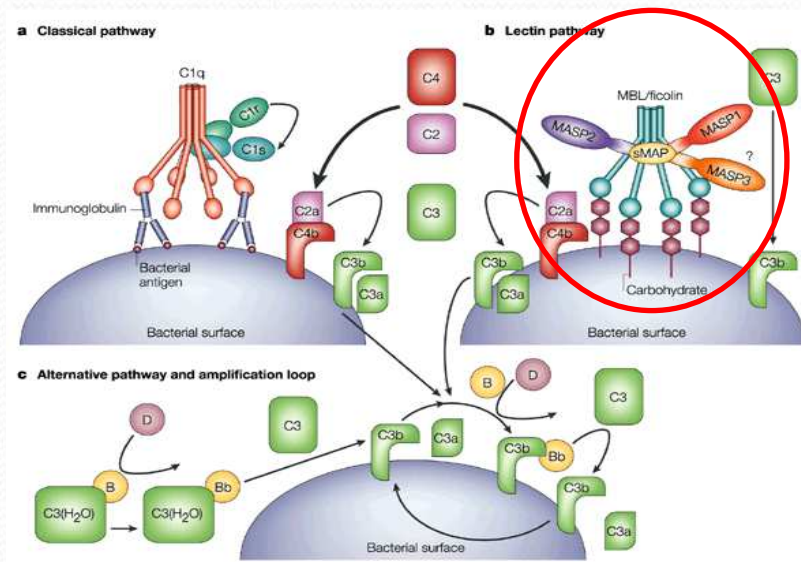
Proteasa de IgA1:

- Promueve la colonización gonococo: escinde IgA a nivel de la bisagra.
- Contribuye a la evasión de la fagocitosis vía remoción del extremo Fc de la IgA.



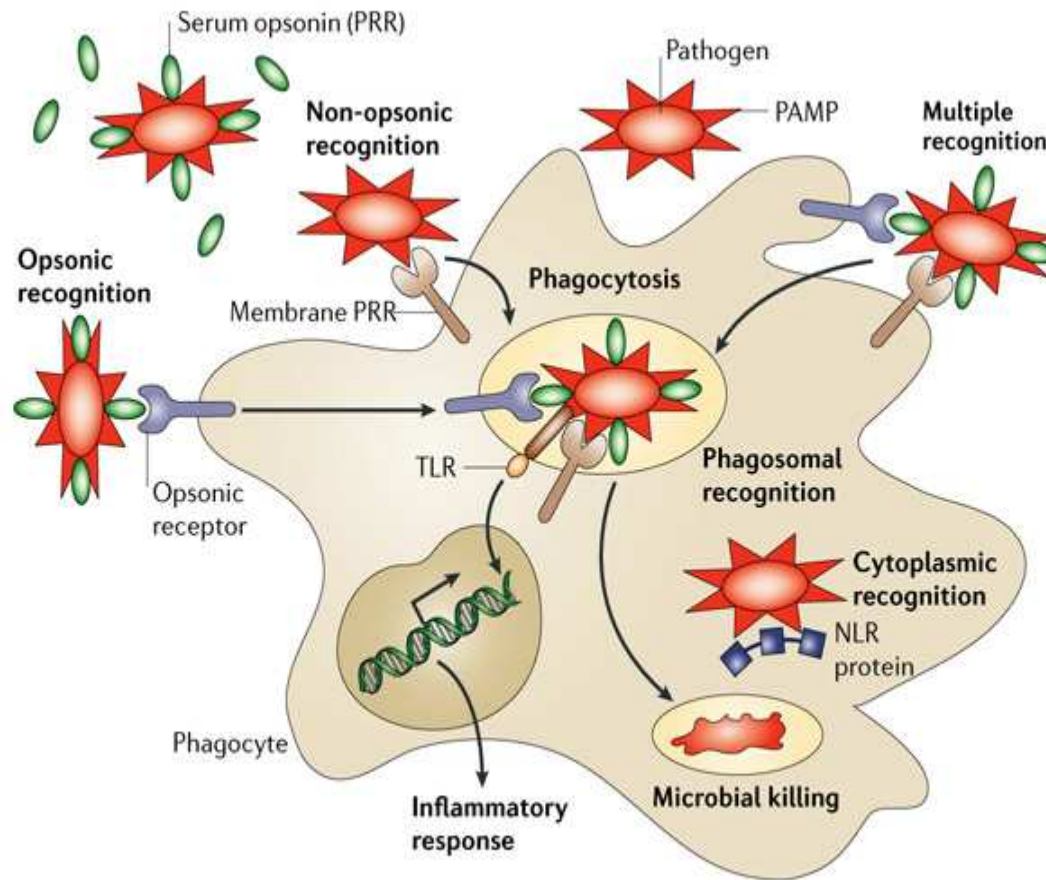
PRRs Solubles

- **MBL:** receptor de lectina tipo C soluble. Inicia la ruta de las Lectinas del complemento. Une polisacáridos microbianos, principalmente manosa.



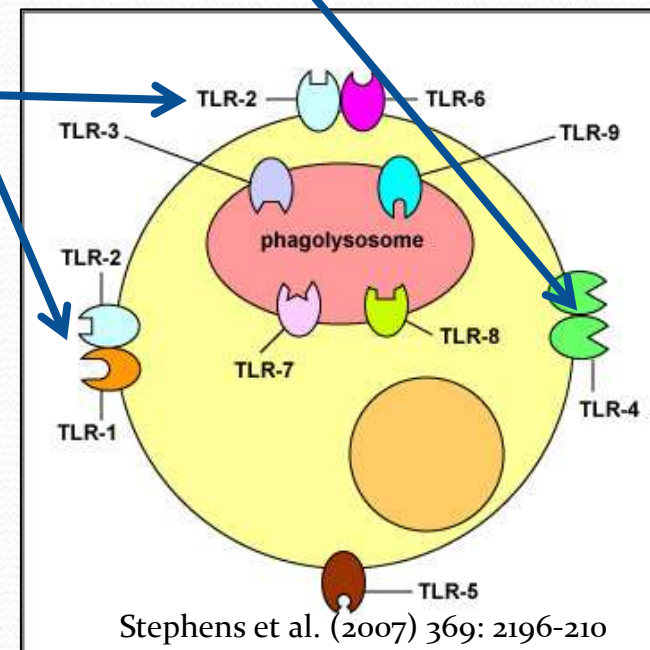
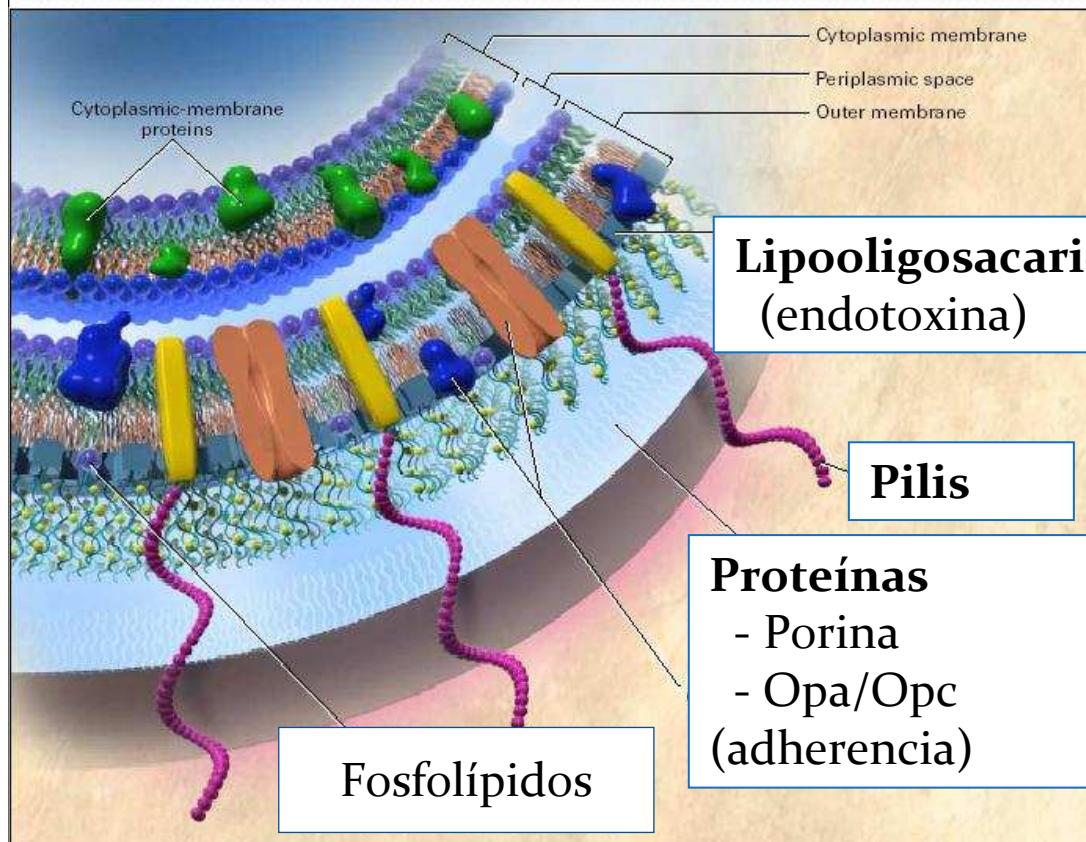
Nature Reviews | Immunology

- **PCR:** función de opsonizar los microorganismos y activar el complemento.

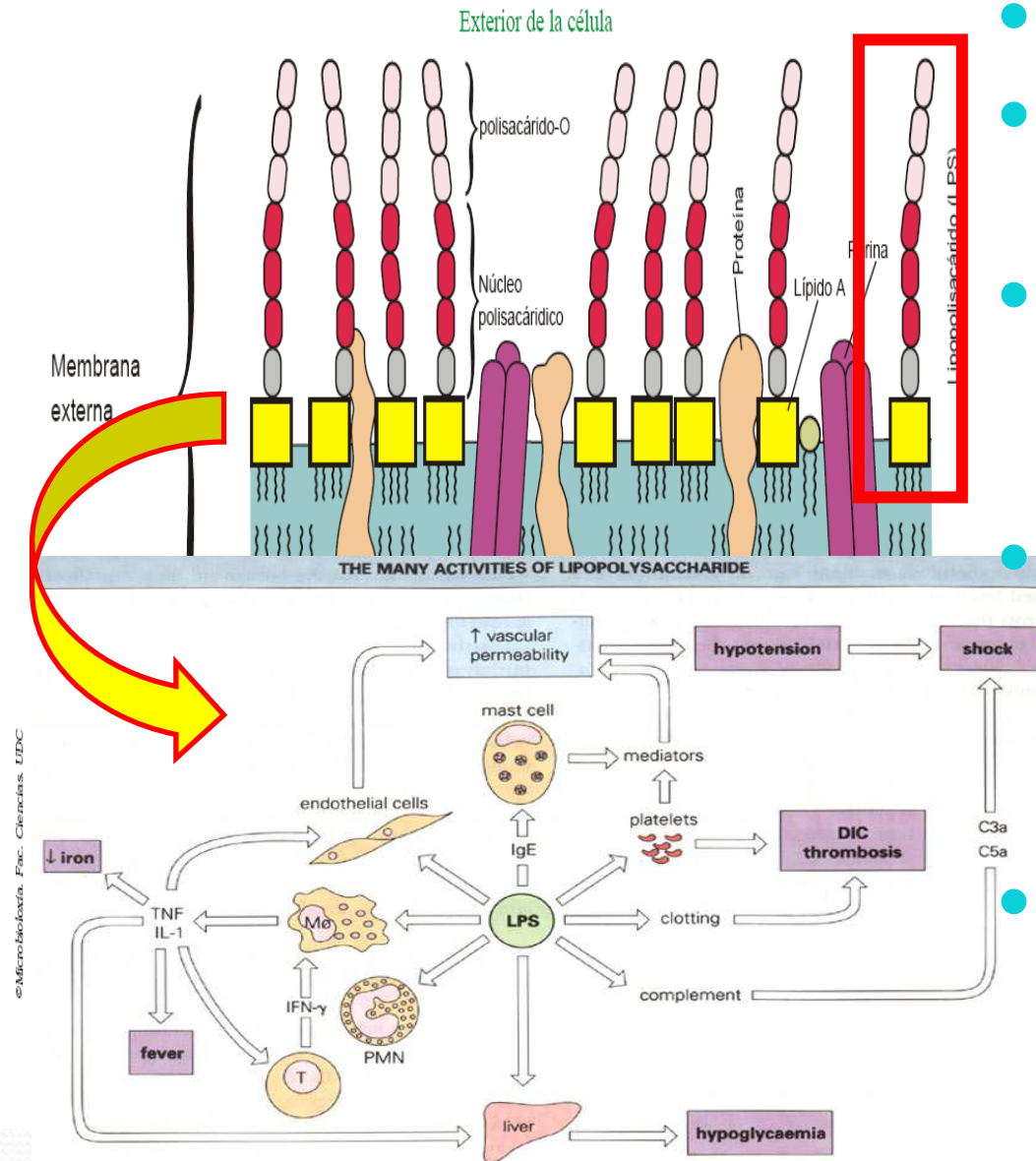


Copyright © 2006 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Immunology

TLR Gonococo



Factores de virulencia: LPS



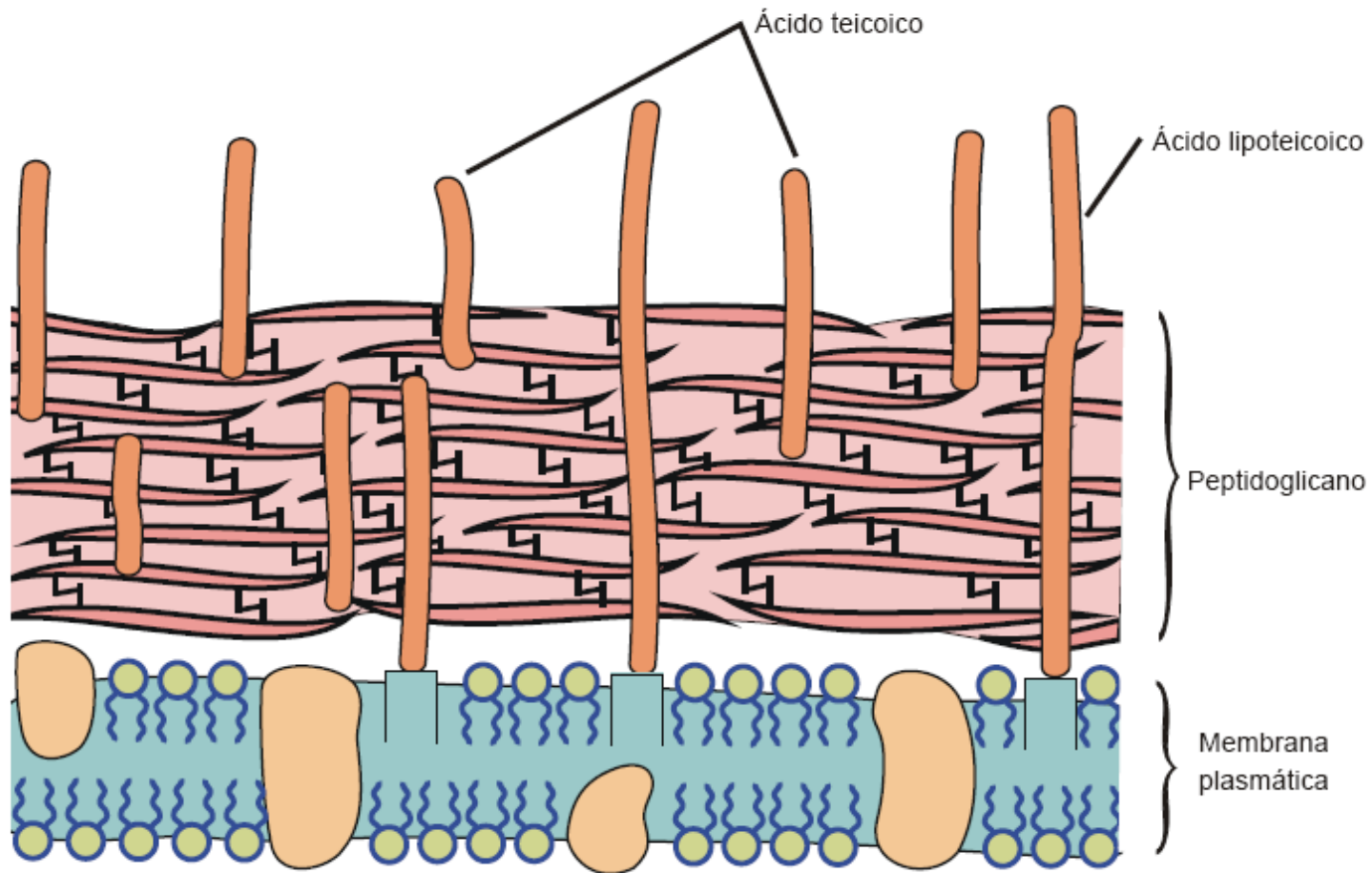
- Es una endotoxina.
- Gran papel en virulencia y patogénesis.
- Induce formación de anticuerpos en el huésped.
- Receptores Scavenger :reconocen LPS de bacterias Gram negativas .
- Polisacárido O activa la vía alterna del complemento.



Gram positiva

**Listeria
monocytogenes**

GRAM POSITIVA



Listeria monocytogenes

- Bacilo Gram positivo intracelular facultativo.
- Se desarrolla a temp -18 a 10°C
- 17 serotipos: 15 Antígenos somáticos (I-XV)
- 4 flagelares (A-D)
- Los alimentos que más se implicaron en brotes: salchichas, fiambres, quesos frescos, leche pasteurizada, leche chocolatada, pollo cocido.
- Infección usualmente asintomática. Riesgo de infección 12 veces mayor en embarazadas.
- Es la única especie que infecta al hombre y posee predilección por la placenta y SNC.

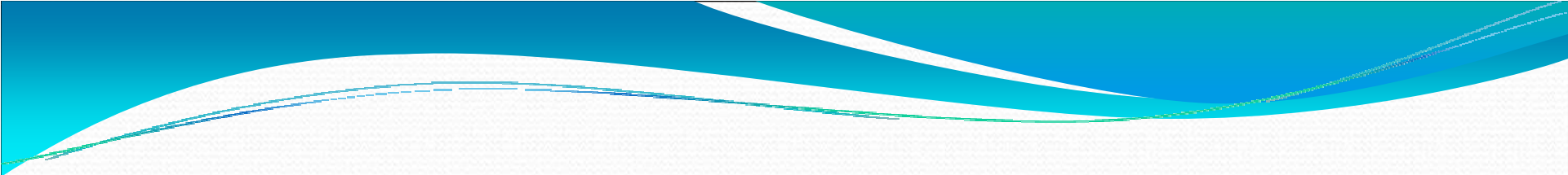
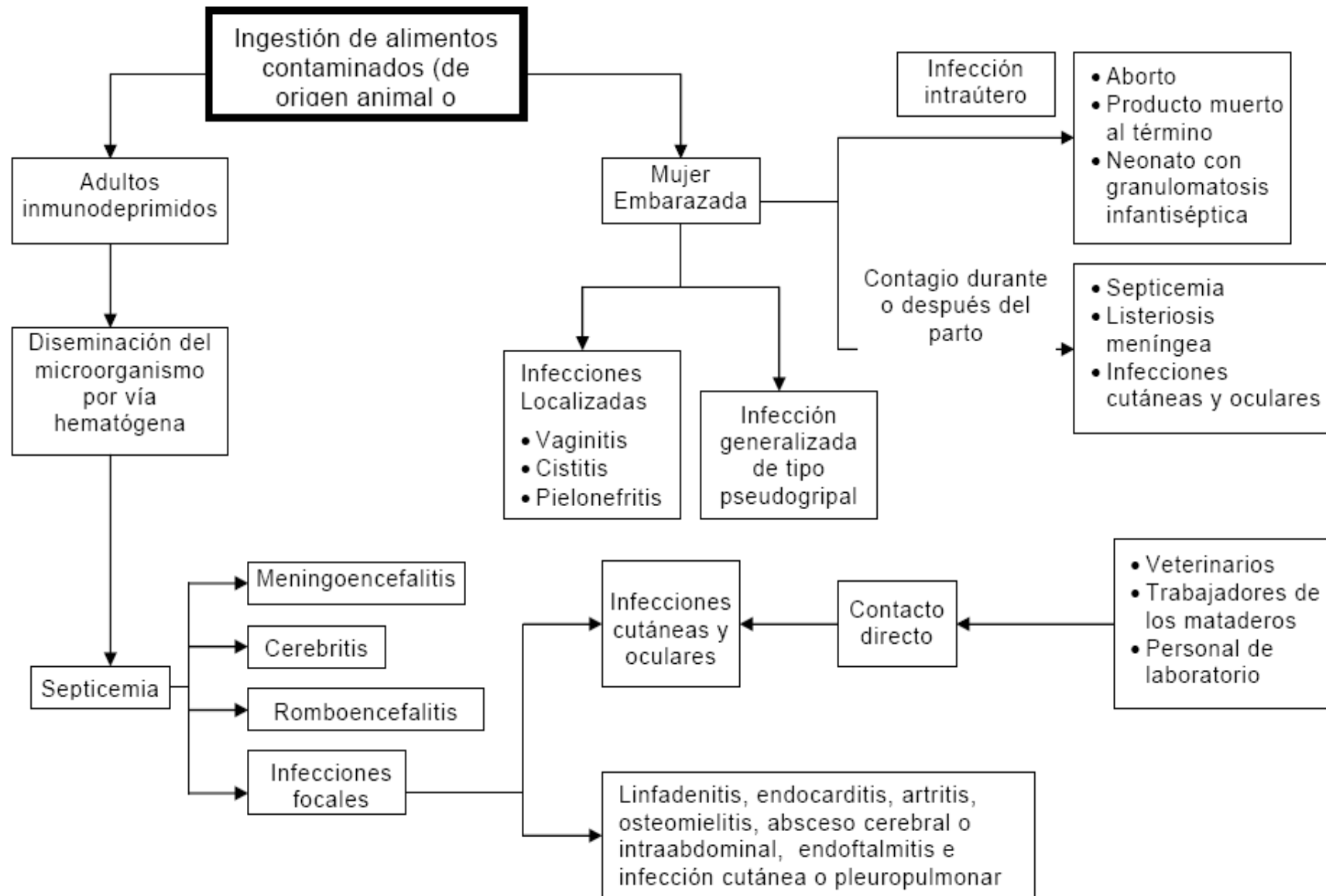
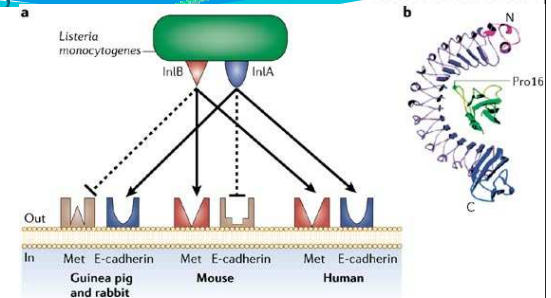
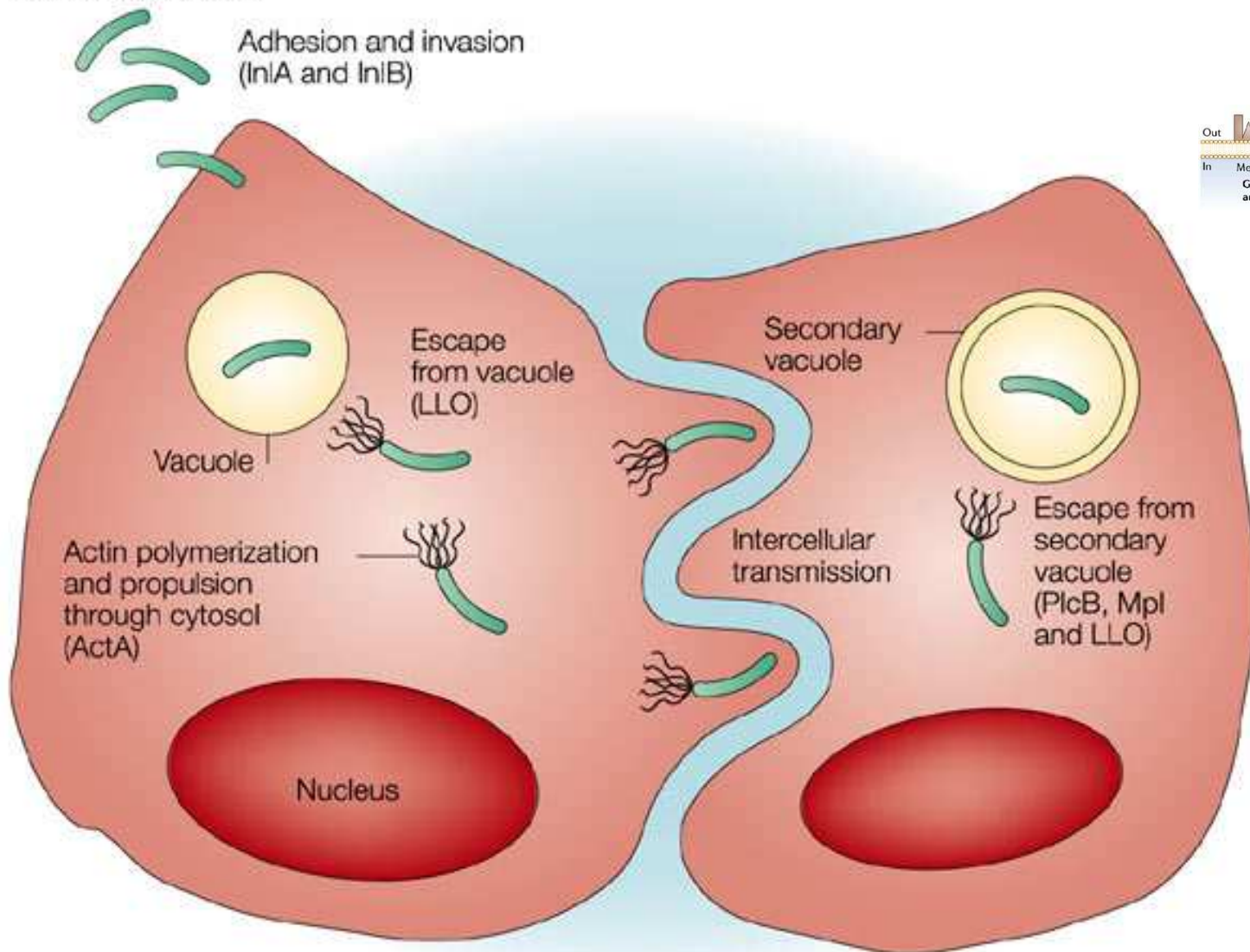
- 
- Sobrevive en los macrófagos e invade numerosos tipos de células no fagocíticas , como células epiteliales, hepatocitos y células endoteliales.
 - Sobrevive en macrófagos en reposo pero es eliminada rápidamente en los activados.
 - Provoca una **infección aguda** que termina tras la activación de los linfocitos T.

Diagrama 1. Patogenia asociada a la infección por *Listeria monocytogenes*.



Infección por *Listeria monocytogenes*

L. monocytogenes



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

FACTORES DE VIRULENCIA

- a) Invasión de la célula:
Internalinas y sus receptores
- b) Escape del fagolisosoma:
Listeriolisina O y Fosfolipasas C
- c) Traspaso de célula a célula en base a actina: Rol de **ActA**

Listeria Monocytogenes

PAMPs

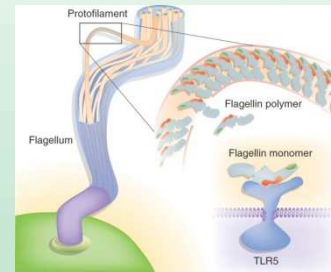
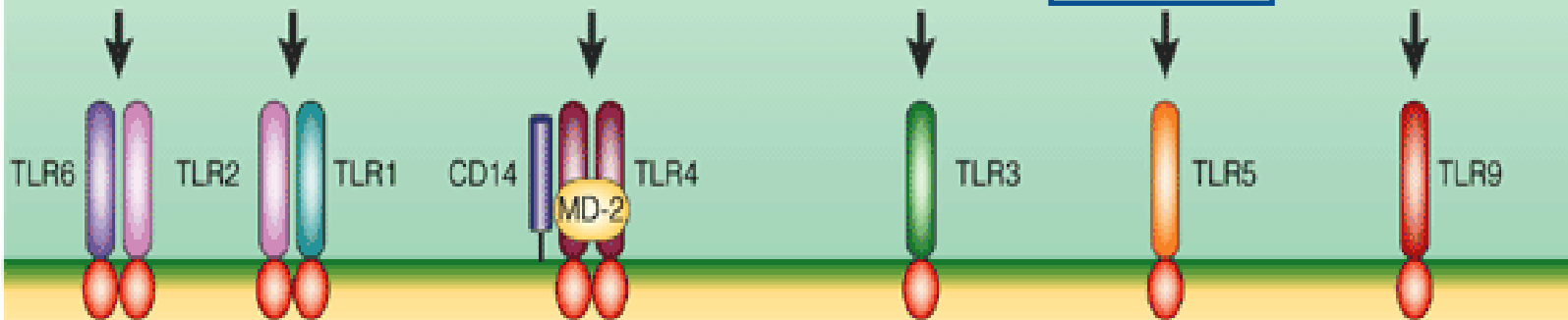
Peptidoglycan (G+)
Lipoprotein
Lipoarabinomannan
(*Mycobacteria*)
LPS (*Leptospira*)
LPS (*Porphyromonas*)
GPI (*Trypanosoma cruzi*)
Zymosan (Yeast)

LPS (G-)
Lipoteichoic acids (G+)
RSV F protein

dsRNA

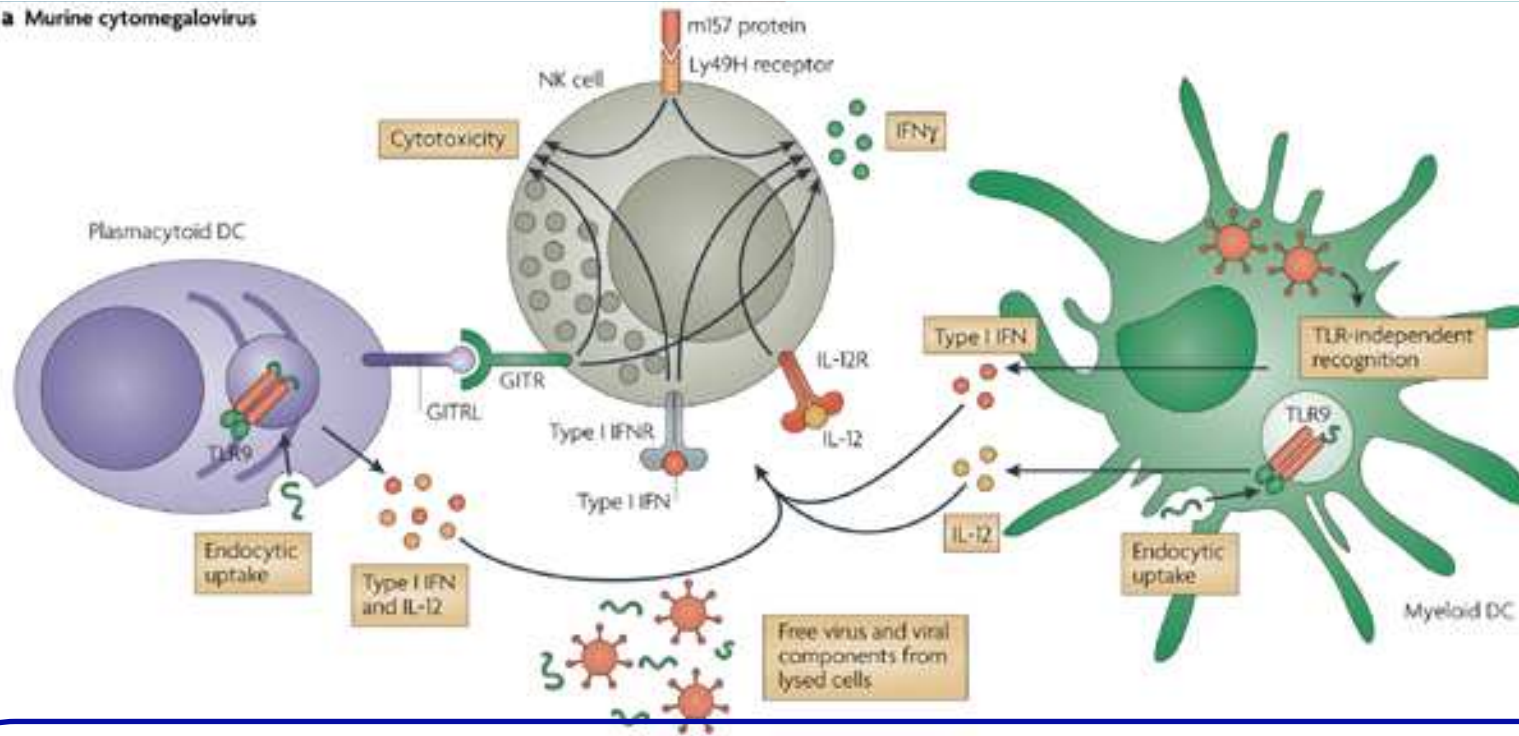
Flagellin

Unmethylated
CpG DNA

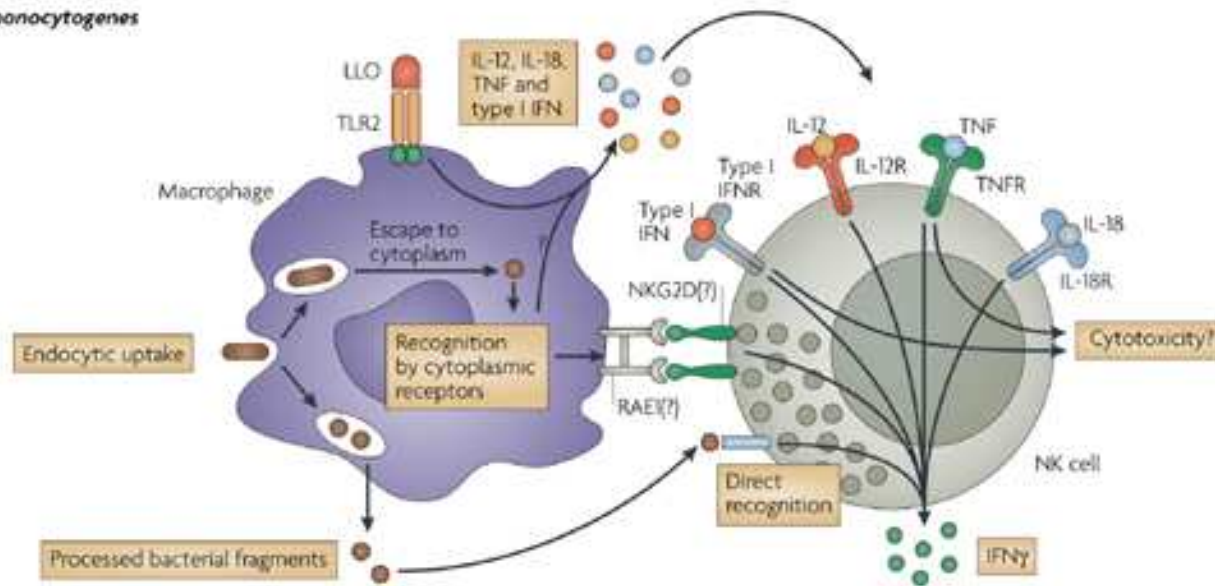


PRRs

a Murine cytomegalovirus



b *Listeria monocytogenes*



c *Plasmodium falciparum*



Fin