

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED

Erick Villegas Martínez

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED INNATOS

Un **microorganismo invasor** se encuentra primero con la barrera física

- la piel, las mucosas, el microbioma normal y proteínas o péptidos antimicrobianos inespecíficos



Si los microbios superan estas **barreras** y progresan hacia la **infección**, el siguiente obstáculo son los **receptores de reconocimiento del patrón (PRR)** de las células **centinela** (habitualmente macrófagos).



Los PRR se unen a estructuras características específicas comunes a las bacterias, los virus y los hongos y desencadenan la liberación de **mediadores** inmunitarios como las **citocinas** y las **quimiocinas**.



Esta interrelación inicial entre el huésped y el microorganismo patógeno se denomina **sistema inmunitario innato**.



BARRERAS FÍSICAS NATURALES FRENTE A LA ENTRADA DE LOS MICROORGANISMOS EN EL CUERPO

Piel

La piel intacta forma una barrera mecánica eficaz frente a la invasión de los microorganismos en parte porque está compuesta de células epiteliales estrechamente asociadas cubiertas por una capa de queratina muy entrecruzada.

la piel posee una serie de propiedades antimicrobianas que forman un escudo protector que consta de una batería de sustancias químicas defensoras de amplio espectro, principalmente péptidos, sintetizados como precursores y procesados por proteasas específicas en formas activas maduras que se dirigen contra las membranas microbianas de una forma análoga a los desinfectantes.

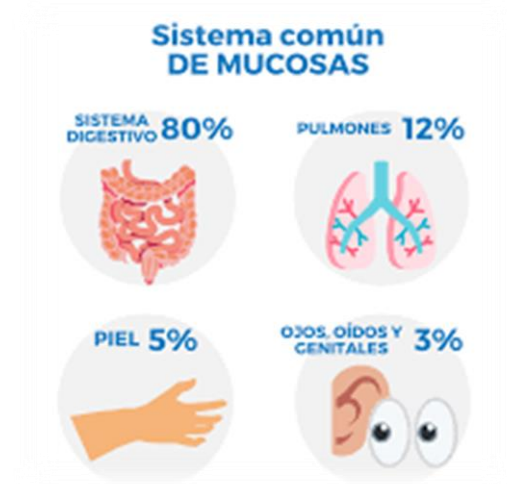
TABLA 4-2 Proteínas y péptidos antimicrobianos secretados

PÉPTIDO/PROTEÍNA	FUENTE CELULAR	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
α-Defensinas		
HNP1-HNP4	Neutrófilos, eosinófilos	Espectro amplio de actividad antimicrobiana; sustancias quimiotácticas de monocitos, linfocitos T, células dendríticas; inhibición de activación del complemento; activación de mastocitos
HD-5-HD-6	Intestino, HD-5 (aparato reproductor femenino)	Liberado como propéptido por células de Paneth
β-Defensinas		
hBD-1	Queratinocitos, epitelio de vía respiratoria, vía urogenital	Actividad antimicrobiana comparada con otras β-defensinas
hBD-2	Queratinocitos, epitelio de la vía respiratoria, intestino	Sobre todo activo frente a bacterias gramnegativas y hongos; sustancias quimiotácticas para células dendríticas, linfocitos T, neutrófilos, mastocitos
hBD-3	Queratinocitos, epitelio de la vía respiratoria	Espectro amplio y potente de actividad antimicrobiana
hBD-4	Epitelio de la vía respiratoria, queratinocitos (ARNm)	Actividad potente frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , menor actividad frente a <i>Escherichia coli</i> y bacterias grampositivas
hBD-6 (propéptido)	Epididimo, testículos, epitelio de la vía respiratoria	<i>E. coli</i>
hBD-18	Epididimo, testículos, espermatozoides, páncreas	<i>E. coli</i>
hBD-28	Epididimo, testículos	Actividad antimicrobiana
Catelicidina LL-37	Leucocitos, epitelio de la vía respiratoria, vía urogenital, queratinocitos	Actividad antimicrobiana, funciones inmunomoduladoras
Ribonucleasas		
Proteína catiónica del eosinófilo (ECP)	Eosinófilos	Actividad antibacteriana y antiviral
Neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN)	Eosinófilos	Actividad antiviral, sustancias quimiotácticas y activa a las células dendríticas
Angiogenina (ARNasa 5)	Leucocitos, células epiteliales, fibroblastos	Actividad antimicrobiana y actividad angiogénica
ARNasa 7	Queratinocitos, epitelio de la vía respiratoria	Actividad antimicrobiana
ARNasa 8	Placenta	Actividad antimicrobiana
Proteínas S100		
Psoriasina (S100A7)	Queratinocitos, epitelio de la vía respiratoria, vía urogenital	Potente actividad antibacteriana frente a <i>E. coli</i>
Calproteína (S100A8/A9)	Leucocitos, piel	Activo en altas concentraciones frente a <i>Candida albicans</i>
Calcitermina (S100A12)	Secreciones en la vía respiratoria	Activo frente a bacterias gramnegativas
Complemento	Hepatocitos (sangre)	Lisis microbiana, quimiotaxis, funciones inmunomoduladoras, eliminación inmunitaria
Lectina/proteína ligadora de manosa (MBL/MBP)	Hígado	Se une a glúcidos de la superficie de virus, bacterias, hongos y protozoos para activar el sistema del complemento o actúa directamente como opsonina
Fibronectina	Hepatocitos (sangre)	Bloquea la unión de muchos microorganismos, especialmente <i>P. aeruginosa</i>
Histatinas	Células exocrinas de glándula salival	Actividad antimicótica
Lactoferrina/lactoferricina	Neutrófilos, líquidos corporales	Inhibe el crecimiento bacteriano por su capacidad de secuestrar el hierro; tóxico para varios virus

TABLA 4-2 Proteínas y péptidos antimicrobianos secretados (cont.)		
PÉPTIDO/PROTEÍNA	FUENTE CELULAR	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
Proteína bactericida/que aumenta la permeabilidad (BPI)	Neutrófilos, células epiteliales	Activo frente a bacterias gramnegativas, neutraliza el LPS
Dermcidina (DCD-1)	Glándulas sudoríparas	Péptido aniónico, producido exclusivamente por glándulas ecrinas humanas
Antileucoproteasa (ALP)	Queratinocitos, epitelio de la vía respiratoria, líquidos corporales	Actividad antimicrobiana de amplio espectro; inhibe varias proteinasas (p. ej., elastasa, catepsina G, tripsina); contribuye al efecto anti-VIH de la saliva
Criopirina	Macrófagos, neutrófilos	Actividad antimicrobiana
Lisozima	Piel, epitelio de la vía respiratoria, líquidos corporales, lágrimas	Actividad antibacteriana amplia por la degradación de peptidoglucanos
Elafina	Neutrófilos, células epiteliales	Actividad antimicrobiana débil
Fosfolipasa A ₂ (PLA ₂)	Neutrófilos, macrófagos, células de Paneth, lágrimas	Actividad antimicrobiana, especialmente frente a bacterias grampositivas
Proteínas de reconocimiento de peptidoglucano	Neutrófilos, varias células epiteliales	Actividad antimicrobiana, especialmente frente a bacterias grampositivas
Lipocalina asociada a gelatinasa del neutrófilo (NGAL)	Neutrófilos, varias células epiteliales	Actividad antimicrobiana debida a su capacidad de unirse a los sideróforos férricos bacterianos
Hepcidina	Hígado	Actúa sobre todo como hormona reguladora del hierro (limita la disponibilidad del hierro para los microorganismos invasores)
Proteínas surfactantes	Superficies mucosas	Actividad antimicrobiana
Granulinsina	Linfocitos T citolíticos, linfocitos citolíticos espontáneos	Actividad antimicrobiana
Histonas	Neutrófilos, intestino, placenta	Actividad bactericida, actividad neutralizadora del LPS
Adrenomedulina	Células epiteliales, glándulas sudoríparas y sebáceas, líquidos corporales	Actividad antimicrobiana
Azurocidina (CAP37)	Neutrófilos	Sobre todo frente a bacterias gramnegativas, aumenta la permeabilidad vascular, se une a la endotoxina, atrae monocitos
Catepsina G	Neutrófilos	Actividad antibacteriana independiente de proteólisis
Proteinasa 3	Neutrófilos	Activa frente a bacterias y hongos
Péptidos antimicrobianos plaquetarios	Plaquetas	Se han aislado siete péptidos antimicrobianos de las plaquetas
Quimiocinas	Muchos tipos de células	Muchas quimiocinas tienen actividad antimicrobiana
Familia del epidídimo humano 2 (HE2)	Epidídimo	Familia de proteínas ligadoras de espermatozoides con actividad antimicrobiana
Dermcidina	Glándulas sudoríparas ecrinas	Actividades antimicrobianas, activación del queratinocito
Proteína de Tamm-Horsfall	Riñón	Se une a los microbios

La acidez de la piel se debe a la escisión de los lípidos en ácidos grasos por la acción de la microbiota cutánea.

MUCOSAS



Debido a la humedad intrínseca de las mucosas, éstas contienen un espectro mucho más amplio de microorganismos que la piel.

La mayoría de las células epiteliales poseen el mismo escudo peptídico que la piel

Las secreciones corporales, incluidas la saliva, el moco cervical, el líquido prostático y las lágrimas, tienen propiedades antimicrobianas únicas.

Las secreciones mucosas también contienen una cantidad significativa de proteínas ligadas de hierro.

- El hierro es un elemento crítico de la mayoría de los microorganismos

VÍA RESPIRATORIA



MAKE GIFS AT GIFSOUR.COM

Las partículas inhaladas deben sobrevivir y atravesar el sistema de filtración aerodinámico de la vía superior y el árbol traqueobronquial

El flujo de aire presente en estas zonas es turbulento, lo que produce partículas grandes que entran en contacto con las superficies mucosas y se enfrentan a la serie completa de esos mecanismos de defensa

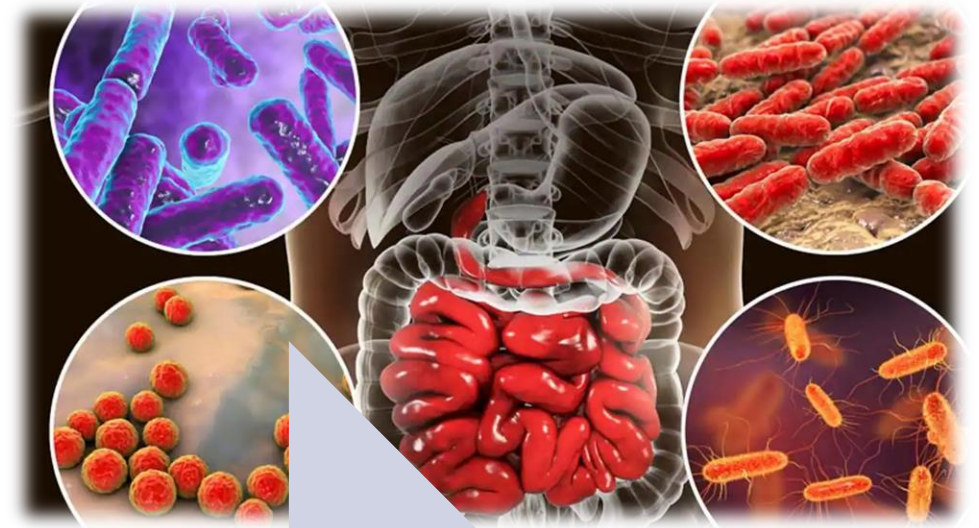
La humidificación también hace que los microorganismos higroscópicos aumenten de tamaño y así ayuda a que queden atrapados.

La tos ayuda a la expulsión.

El 90% del material depositado se elimina en menos de 1 hora

El epitelio de la vía respiratoria también contribuye a la resistencia a la infección.

VÍA INTESTINAL



El pH ácido del estómago y el efecto antibacteriano de varias enzimas pancreáticas, la bilis y las secreciones intestinales son factores de defensa antimicrobianos inespecíficos eficaces.

Las células de Paneth del intestino delgado → localizadas en las criptas de Lieberkühn

- Secretan sustancias antimicrobianas, como las B-defensinas, la lisozima y la fosfolipasa A tipo II

El peristaltismo y la pérdida normal de las células epiteliales también actúan purgando el intestino de microorganismos dañinos

El microbioma mantiene el ambiente intestinal en un estado constante de activación inmunitaria «apropiada»

La alteración de estos parámetros puede conducir a una mayor propensión del huésped a la infección.

VÍA GENITOURINARIA

Se ha considerado estéril

la orina es bactericida para algunas cepas de bacterias, sobre todo por su pH

La proteína de Tamm-Horsfall es una glucoproteína producida por los riñones que se excreta en grandes cantidades en la orina

- Debido a que muchas bacterias se unen con avidez a ella, la proteína actúa como una esponja y es un mecanismo de defensa natural del huésped frente a la colonización tisular y la infección consiguiente al impedir que estas bacterias se anclen sobre el recubrimiento celular de la vía urinaria

La porcion inferior de la via urinaria se lava con orina de cuatro a ocho veces al dia, lo que elimina posibles microorganismos patógenos

- La retencion urinaria o la perdida del vaciado vesical completo impiden este proceso de lavado.

La longitud de la uretra masculina → 20 cm en un adulto

La uretra femenina es mucho mas corta → 5 cm

La vagina tiene mi mecanismo único adicional de protección. Bajo la influencia hormonal, especialmente de los estrógenos, el epitelio vaginal contiene cantidades altas de glucógeno que los bacilos de Dóderlein y otros comensales metabolizan en ácido láctico.

OJO



El baño constante del ojo con las lagrimas es un medio eficaz de protección.

Las sustancias extrañas son diluidas y lavadas continuamente a través de los conductos lacrimales hacia la cavidad nasal.

Las lagrimas tambien contienen grandes cantidades de lisozima, lactoferrina y lipocalina

INMUNIDAD INNATA Y RESPUESTA INFLAMATORIA

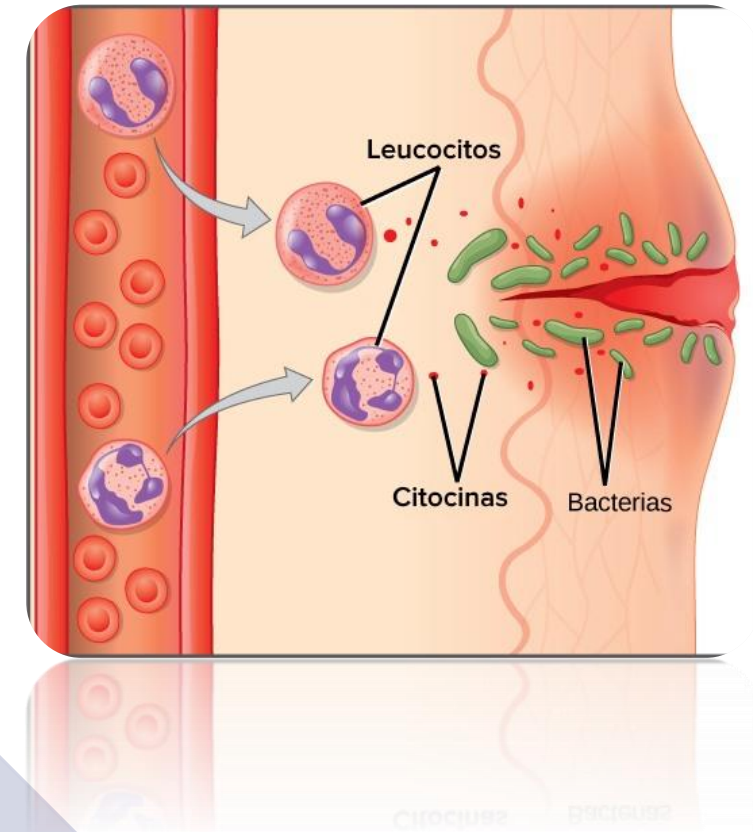
Cuando las barreras normales se rompen y los microorganismos infecciosos entran en los tejidos se moviliza una gran cantidad de factores y tipos de células del huésped.

Esto se manifiesta en la clínica con la fiebre y el malestar general que habitualmente acompañan a las primeras fases de la infección

Los factores que tradicionalmente se han correlacionado con la respuesta inflamatoria son

1) moléculas desencadenantes, que constituyen sistemas de señales que invocan al sistema inmunitario adaptativo

2) moléculas efectoras, que participan en la inflamación, la captación de microorganismos y su eliminación



QUIMIOCIAS Y QUIMIOTAXIS

Muy importante para la respuesta innata es la capacidad de los leucocitos de moverse hacia los lugares que invade el microorganismo patógeno.

Las interacciones de las quimiocinas con las poblaciones de células diana son extraordinariamente complejas. Los linfocitos T en reposo expresan algunos receptores para quimiocinas, pero estos están siempre muy bien regulados por la IL-2 junto a la estimulación inducida por el receptor para el antígeno.

Dos familias principales de quimiocinas, que forman parte del primer grupo de factores de respuesta inducido por el sistema inmunitario innato, dirigen tal migración leucocítica

FAGOCITOSIS Y AUTOFAGIA

Las células epiteliales, los monocitos y los macrófagos y las células dendríticas expresan una amplia variedad de PRR que detectan y después activan vías de la respuesta inmunitaria innata.

La fagocitosis es el mecanismo por el que los microorganismos que entran en el cuerpo son engullidos y muertos

- las células dendríticas, los PMN y los macrófagos

