

Seminarios

Estrategias utilizadas por la *Brucella spp.* para evadir la respuesta inmune.

Omar Abdul Saldarriaga Carvajal.
Estudiante de Maestría
Corporación Ciencias Básicas Biomédicas
BIOGENESIS. Seminario N°1

Los miembros del género *Brucella*, son patógenos intracelulares facultativos capaces de sobrevivir a la replicación dentro de células fagocíticas. En ganado la brucelosis es caracterizada por una replicación inicial de la *B. abortus* en los nódulos linfoides de la faringe seguido por bacteremia y rápida multiplicación de los organismos en hígado, bazo y tejido fetal, con subsecuente aborto durante el segundo o tercer trimestre de gestación. Los machos se produce orquitis. Las *Brucellas spp.* además, son patógenos bacterianos zoonóticos, que pueden inducir infecciones crónicas en humanos, caracterizadas por fiebre ondulante, endocarditis y osteomielitis(1).

Las actividades microbicidas de todas las células fagocíticas a las que los agentes infecciosos tienen que someterse, pueden ser de diverso tipo: Las reacciones dependientes de oxígeno, como la explosión respiratoria, liderada por el sistema mieloperoxidasa-peróxido de hidrógeno-haluros, las reacciones independientes de oxígeno, como el bajo pH y las enzimas lisosomales liberadas en la degranulación fagolisosomal, el sistema antimicrobial dependiente de nitrógeno y la expresión del Nramp1 en los macrófagos, el cual determina el genotipo de resistencia o susceptibilidad a la infección por la *Brucella abortus*.

Además, juega un importante papel la respuesta inmune específica. En los estados tempranos de este proceso infeccioso se producen anticuerpos primordialmente tipo Ig M, que activan complemento y median la lisis bacteriana. A medida que la respuesta inmune humoral progresa, se intensifica la producción de

anticuerpos tipo Ig G, los cuales dependiendo del título bloquean la lisis y favorecen la fagocitosis de bacterias (2).

Aunque en otras bacterias intracelulares, las células NK son cruciales en el control temprano de la infección, se ha demostrado que estas células no son importantes en el control temprano de la brucelosis murina. Esto fue determinado, haciendo eliminación *in vivo* de las células NK con anticuerpos monoclonales, la eliminación no resultó en un incremento en el número de brucelas recuperadas de los bazos o hígados de los ratones tanto resistentes (C57BL/10) como susceptibles (BALB/c) durante la primera semana de la infección (3).

La *Brucella abortus*, tiene la capacidad de replicarse dentro de los fagocitos mononucleares, desarrollando potentes mecanismos de evasión. Experimentos *in vitro* han demostrado que este microorganismo no evade la destrucción por células fagocíticas a través de la evasión de los procesos de ingestión(4,5).

La producción de anión superóxido tampoco es inhibida; sin embargo la habilidad de los polimorfonucleares par yodinar proteínas si es significativamente menor por parte de células infectadas(6).

Además se ha determinado que las cepas virulentas de *Brucella abortus* pueden tener componentes de superficie no relacionados con los LPS, que se pueden suprimir la fusión fagolisosomal(7,8).

La habilidad de la *Brucella* ingerida para resistir el medio ambiente inhóspito y ácido, parece estar controlada por una expresión adaptiva de proteínas en respuesta al estrés ácido (Asp62 y Asp24) y al estrés de temperatura (Hsp62), las cuales están involucradas en inducir una homeostasis en un shock pre-ácido creando tolerancia al medio (9).

La delección de la SOD Cu-Zn de cepas virulentas y atenuadas de *Brucella abortus*, que hace parte del sistema de defensa antioxidante que protege la bacteria de los efectos tóxicos del oxígeno reactivo, resultó en una disminución de la supervivencia durante la fase inicial de la infección. Indicándose que la SOD Cu-

Zn, actúa como un factor de virulencia importante papel en la patogénesis de la *B. abortus*.(10).

Más aun, algunas especies de *Brucella* liberan algunos factores proteicos que específicamente inhiben la expresión de TNF-alfa en macrófagos humanos activados, contribuyendo así a la evasión de la defensa antimicrobial del humano (11).

La caracterización y el conocimiento de los factores de virulencia que favorecen la sobrevivencia de los patógenos intracelulares, han sido de gran ayuda para el desarrollo de estrategias preventivas y de control de las enfermedades infecciosas.

Referencias

1. Berguey, Manuel of Systematic Bacteriology, Vol 1. Williams and Wilkins, 1984.
2. Corbeil L.B. and cols. 1988. Killing of *Brucella abortus* by bovine serum. *Infect. Immun.* Vol. 56, N° 12. P. 3251-3261.
3. Fernandes D.M., Benson R., Baldwin C.L. 1995. Lack of a role for natural killer cells in early control of *Brucella abortus* 2308 infections in mice. *Infect. Immun.* Vol. 63. N° 10. p. 4026-4033.
4. Harmon, B.G; Adams G., Frey M. 1988. Survival of rough and smooth strains of *Brucella abortus* in Bovine mammary gland macrophages. *Am. J. Vet. Res.* Vol. 49, N°7. P 1092-1097.
5. Canning P.C., and cols. 1985. Isolation of components of *Brucella abortus* responsible for inhibition of function in bovine neutrophils. *J. Infect. Dis.* Vol 152. N°5 p. 913-921.
6. Canning P.C., Roth J. A., Deyoe B. L. 1986. Release of 5', guanosine monophosphate and adenine by *Brucella abortus* and their role in the intracellular survival of the bacteria. *J. Infect. Dis.* Vol 154. 154. N°3. p. 464-470.
7. Frenchick P. J., Markham F., Cochrane A.H. 1985. Inhibition of phagosome-lysosome fusion in macrophages by soluble extracts of virulent *Brucella abortus*. *Am. J. Vet. Res.* Vol. 46, No. 2. p. 332-335
8. Pizarro J. And cols. 1998 Virulent *Brucella abortus* prevents lysosome fusion and is distributed within autophagosome like compartments. *Infect. Immun.* Vol. 66 N° 5 p. 2387-2392.
9. Elzer P.H., Phillips R.W., Robertson G.T. and Roop R.M. 1996. The HtrA Stress response protease contributes to resistance of *Brucella abortus* to killing by murine phagocytes. *Infect. Immun.* Vol. 64, N°11. p 4838-4841.
10. Tatum F.M., and cols 1992. Construction of Cu-Zn superoxide dismutase deletion mutants of *Brucella abortus*: analysis of survival in vitro in epithelial and phagocytic cells and in vivo mice. *Infect immu.* Vol. 60. N°7. p. 2863-2869.
11. Caron E., Gross A., Liautard J.P., Dornand J. 1996. *Brucella* species Release a specific, protease-sensitive, inhibitor of TNF-alfa expression, active on human macrophage-like cells. *The journal of Immunology.* 156: 2885-2893.