

Inmunidad frente a la infección fúngica invasiva

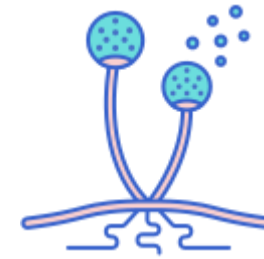
Ana Peris Alonso. Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Germans Trias i Pujol

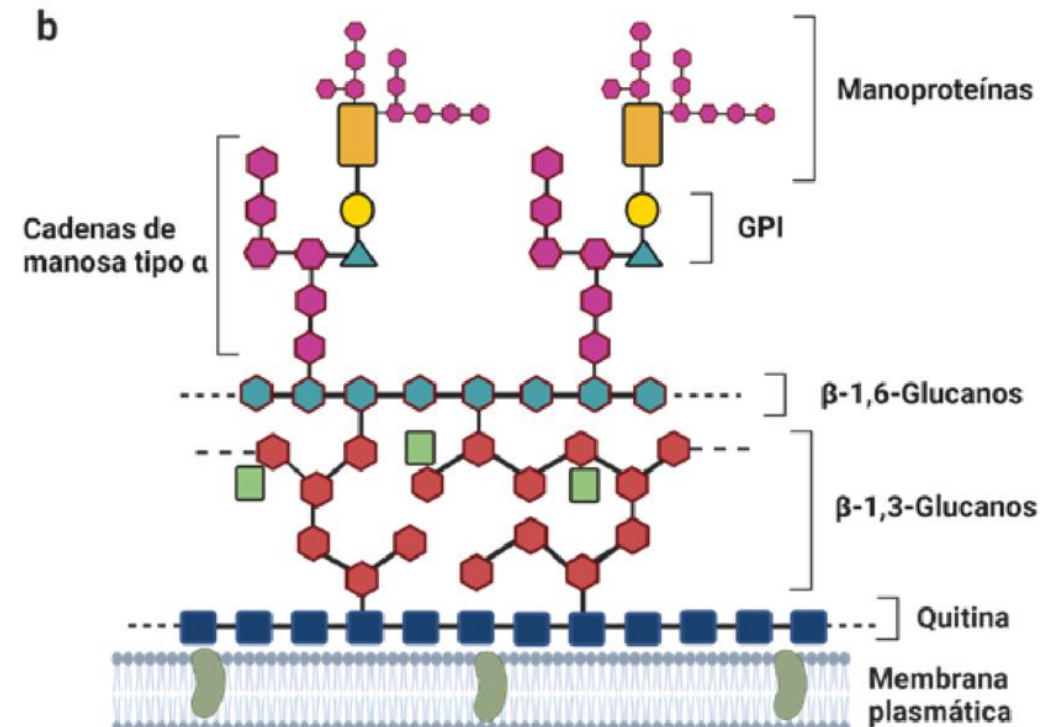
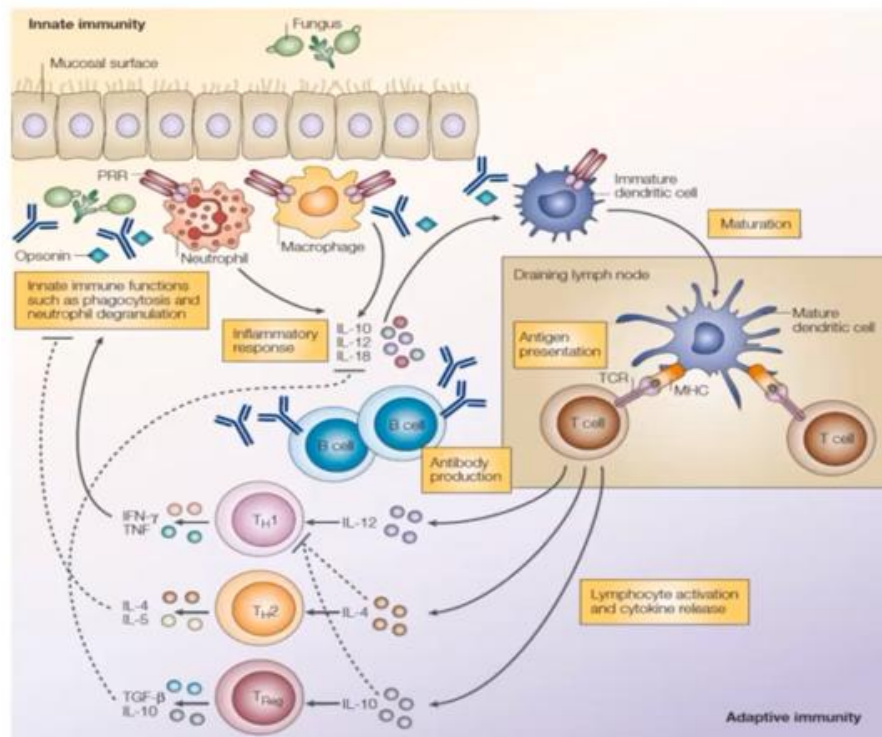
Relación Huésped (Respuesta inmune)-Hongo (Factores de virulencia)



Respuesta inmune

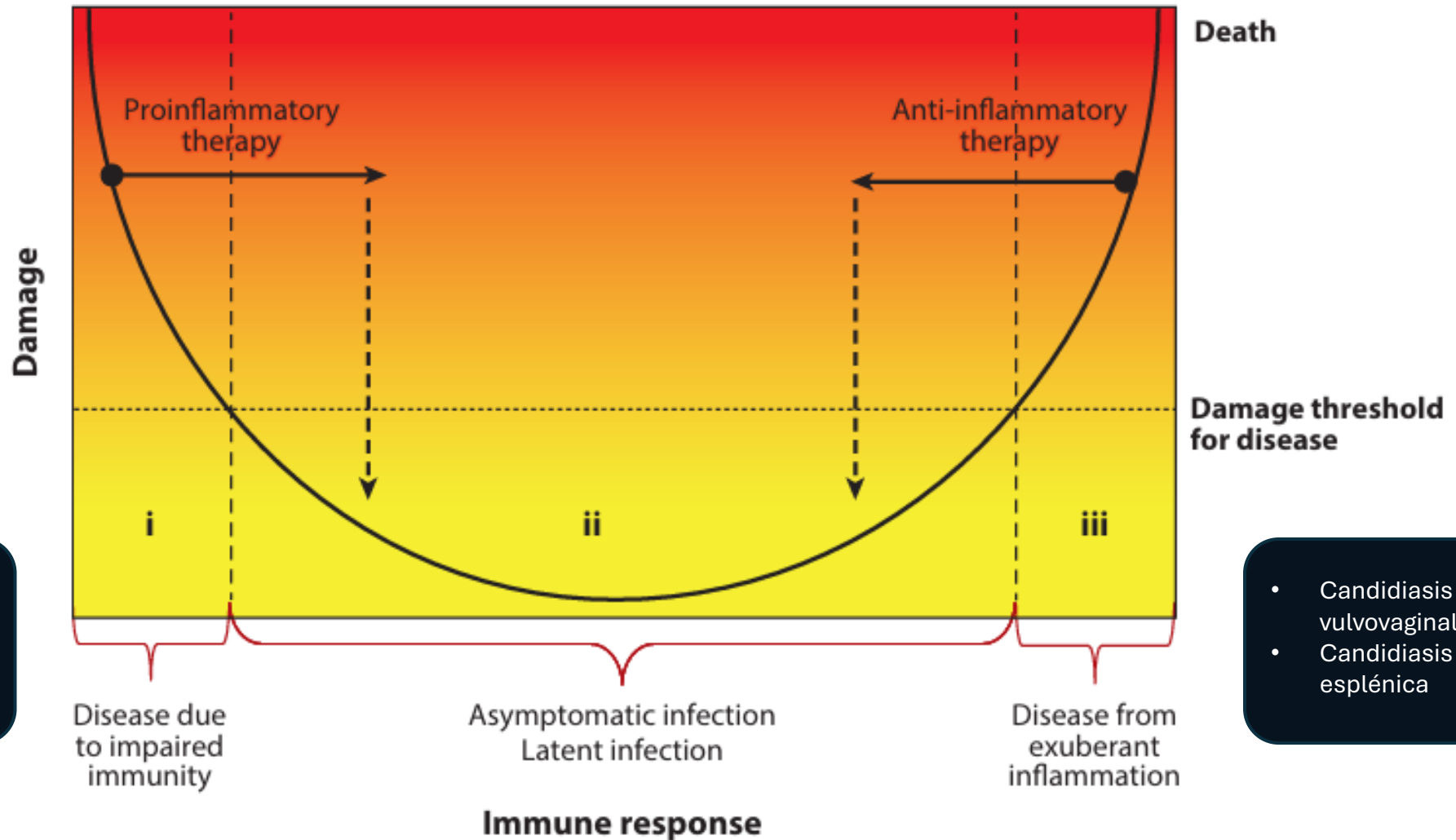


Factores de virulencia



Equilibrio

The damage-response framework parabola

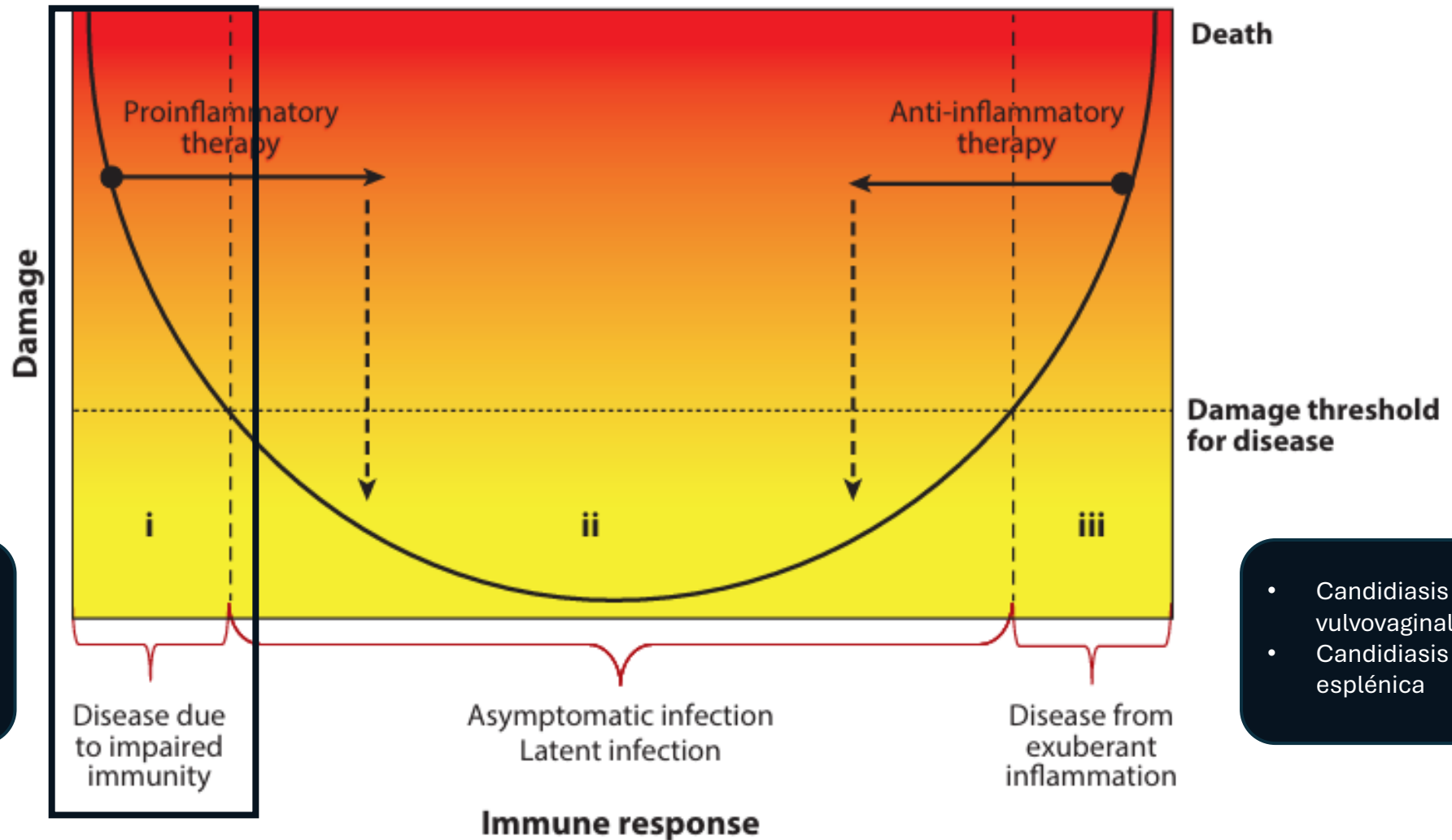


- Aspergilosis pulmonar invasiva
- Criptococosis meníngea

- Candidiasis vulvovaginal
- Candidiasis hepato-esplénica

Equilibrio

The damage-response framework parabola



- Aspergilosis pulmonar invasiva
- Criptococosis meníngea

- Candidiasis vulvovaginal
- Candidiasis hepato-esplénica

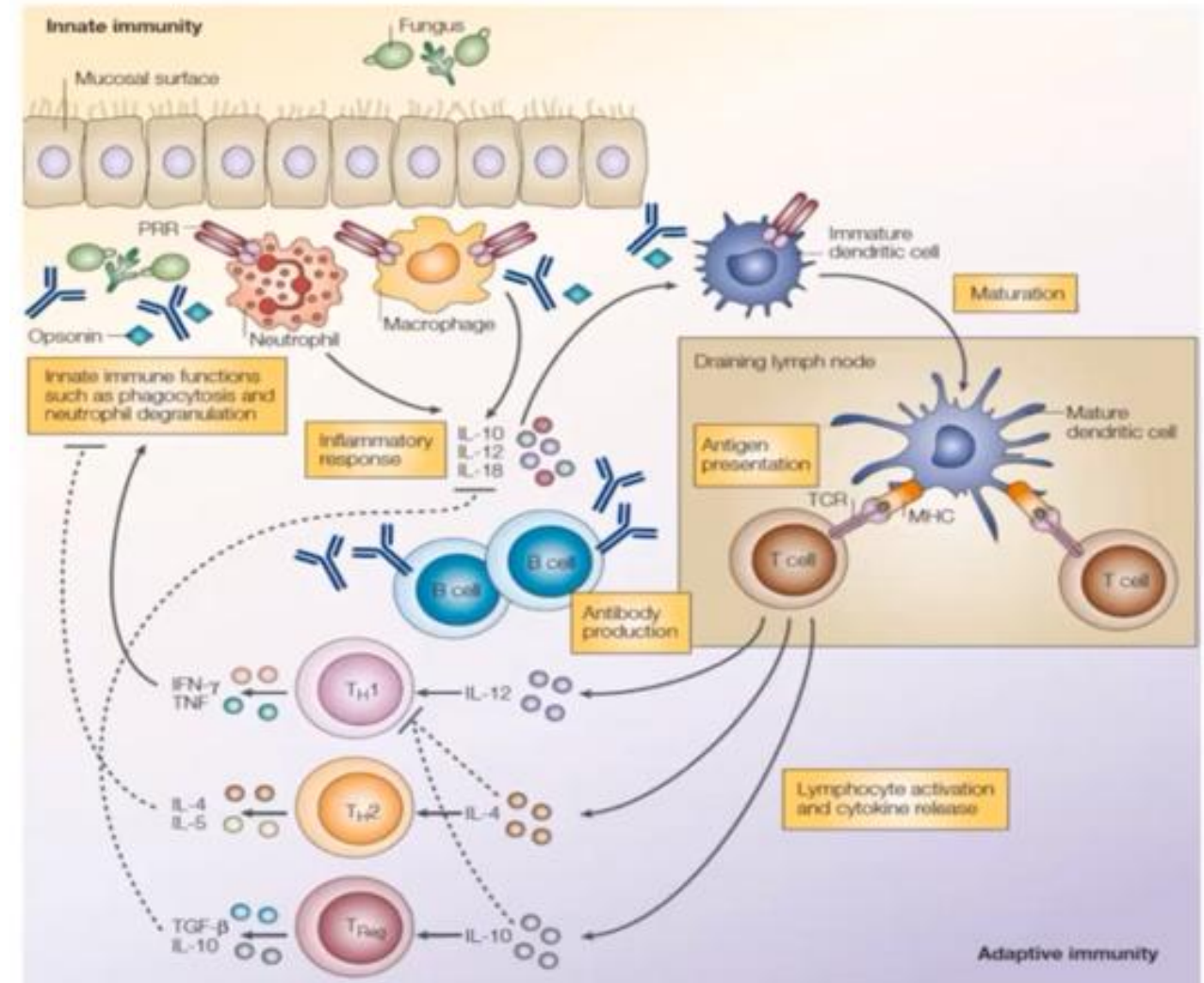
Respuesta inmune

Inmunidad innata

- Células epiteliales de piel y mucosas
- Células mieloides/Fagocitos
“profesionales”: neutrófilos, monocito, macrófagos y células dendríticas

Inmunidad adaptativa

- Células linfoides: Linfocito T > CD4 > Th



Inmunidad innata

PRRs y PAMPs

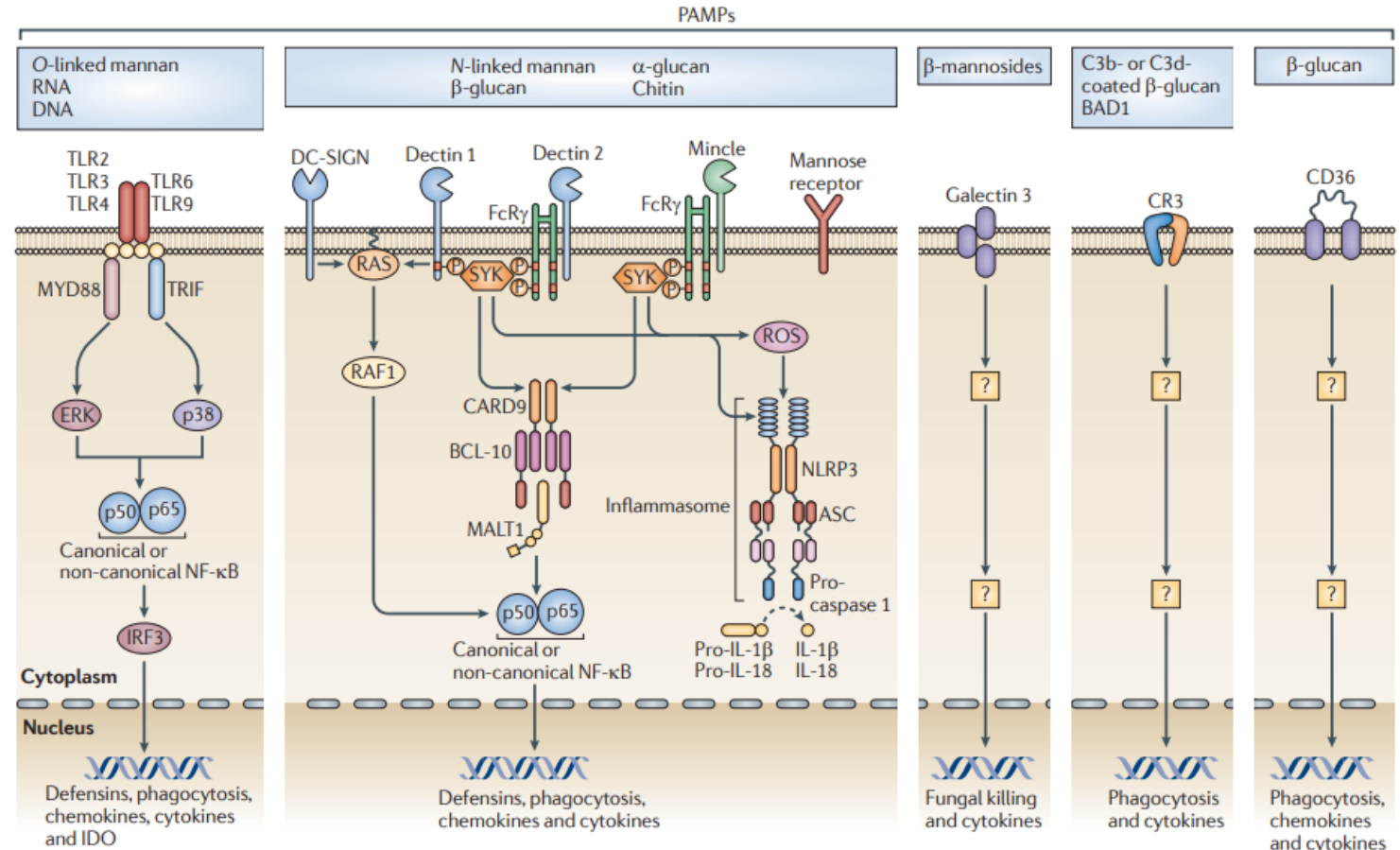
1) Los PRR se encuentran en células de inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, o células dendríticas)

2) Los PRR (receptores de reconocimiento de patrones) distinguen PAMP patrones moleculares asociados a patógenos):

- Receptores Toll (TLR): TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR9.
- **Receptores de Lectina C (CLR): Dectin-1, Dectin-2, Mincle, DC-SIGN, receptor de manosa.**
- Complejo de proteínas galectina: galectina-3, CR3, CD36.

3) Los TLR y los CLR activan múltiples vías de señalización intracelulares a través de la unión de PAMPs específicos (b-glucanos, quitina, mananos..)

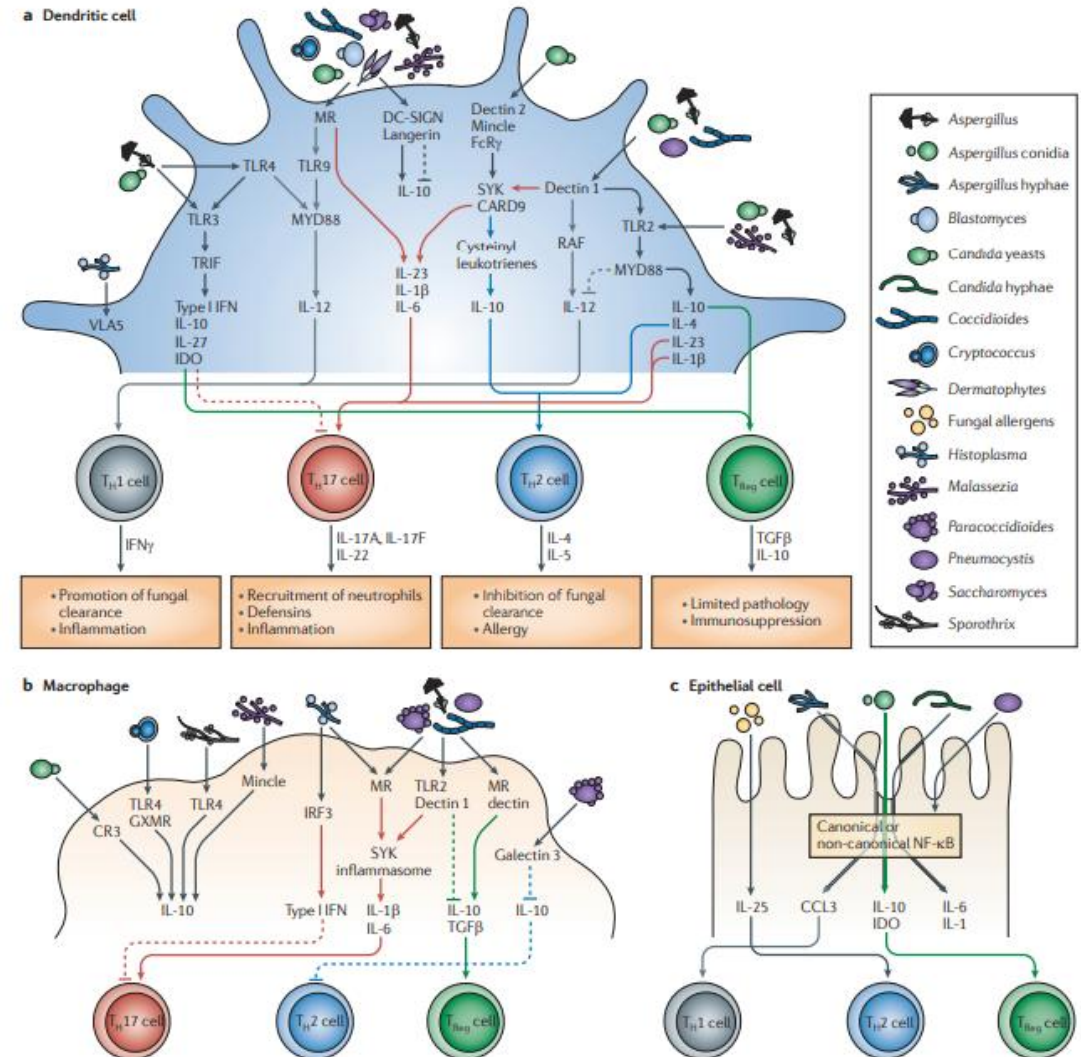
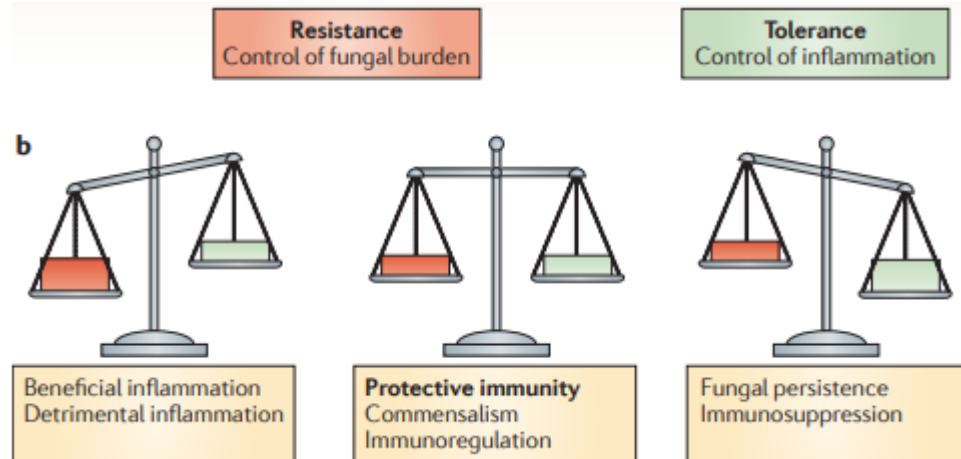
4) La activación de estas vías de señalización culmina en la producción de defensinas, quimioquinas, citoquinas, especies reactivas de oxígeno (ROS)...



Inmunidad adaptativa

Diferenciación de células T

- 1) Las CPA (células dendríticas, macrófagos, etc.) estimulan la diferenciación de CD4⁺ T helper y células T reguladoras como respuesta al reconocimiento de patrones fúngicos.
- 2) Cada estructura fúngica y su PAMP será reconocido por un PRR distinto, activándose una vía de señalización u otra lo que conducirá a la producción de unas citoquinas u otras, cada una responsable de la diferenciación de una célula T distinta.
- 3) Las múltiples vías de señalización contribuyen al equilibrio entre células T helper y células T reguladoras
- 4) Las células que contribuyen a la destrucción del hongo son las Th1 y las Th17.
- 5) **Los hongos aprovechan esto para pasar del comensalismo al oportunismo.**



Hongo. Factores de virulencia

Mecanismos de evasión

Candida albicans



- Expresión de b-(1,3)-glucanos en las levaduras pero no en las hifas

Pneumocystis jirovecii



- Cambia de expresión sus glucoproteínas de superficie

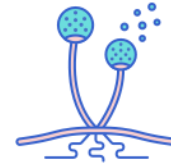


Cryptococcus neoformans



- Cápsula que cubre toda la pared celular
- Mecanismo de expulsión

Aspergillus fumigatus



- Tamaño de las esporas
- Cobertura por hidrofobinas y melanina

Blastomyces, Histoplasma, Paracoccidioides



- Factores de virulencia (a-(1,3)-glucanos que bloquean el reconocimiento de B-glucanos)

Huéspedes susceptibles

Huéspedes “clásicos”

- Infección por VIH con CD4 bajos
- Quimioterapia mieloablativa
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Trasplante de órgano sólido
- Inmunodeficiencia primaria

“Nuevos” Huéspedes

- Infección por SARS-CoV-2 o Influenza grave (IAPA, CAPA, CAM, VAPA...)
- Terapias biológicas dirigidas (anticuerpos moleculares o inhibidores de tirosin-quinasa)

Infección fúngica invasiva

Candidiasis

Candidiasis muco-cutánea

Candidiasis invasiva

Aspergilosis pulmonar invasiva

Mucormicosis

Hongos intracelulares

Infección fúngica invasiva

Candidiasis

Candidiasis muco-cutánea

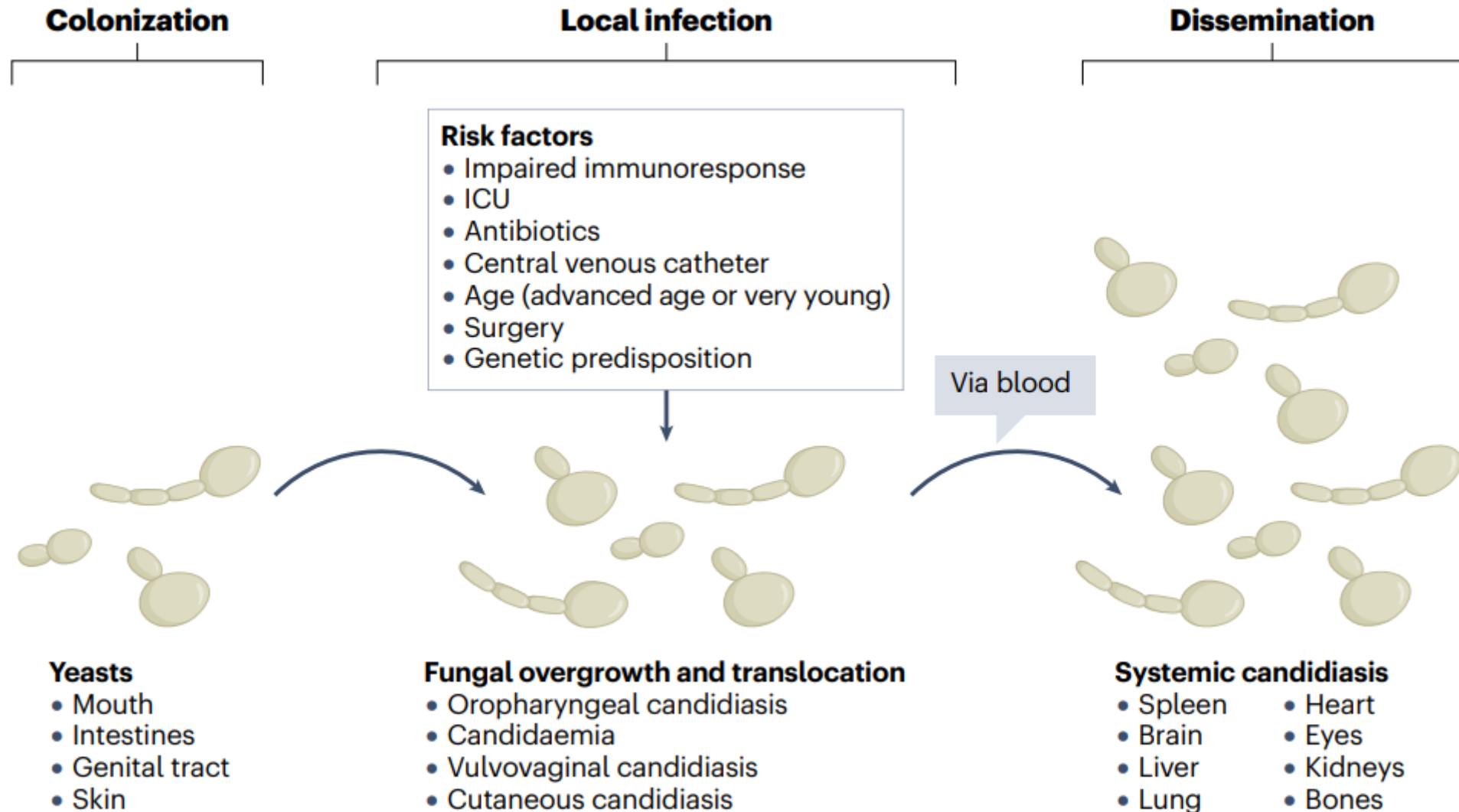
Candidiasis invasiva

Aspergilosis pulmonar invasiva

Mucormicosis

Hongos intracelulares

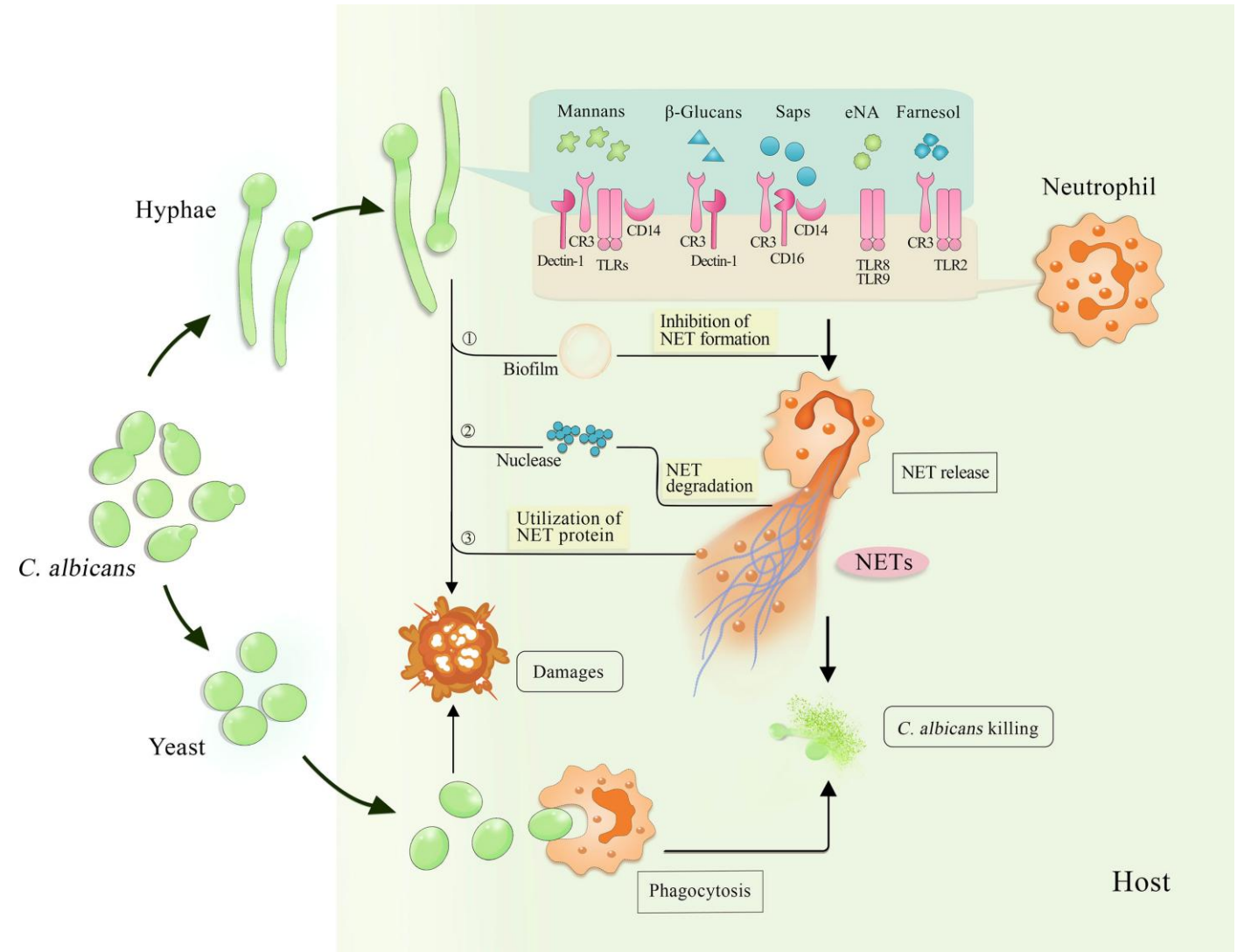
Candidiasis



Candida

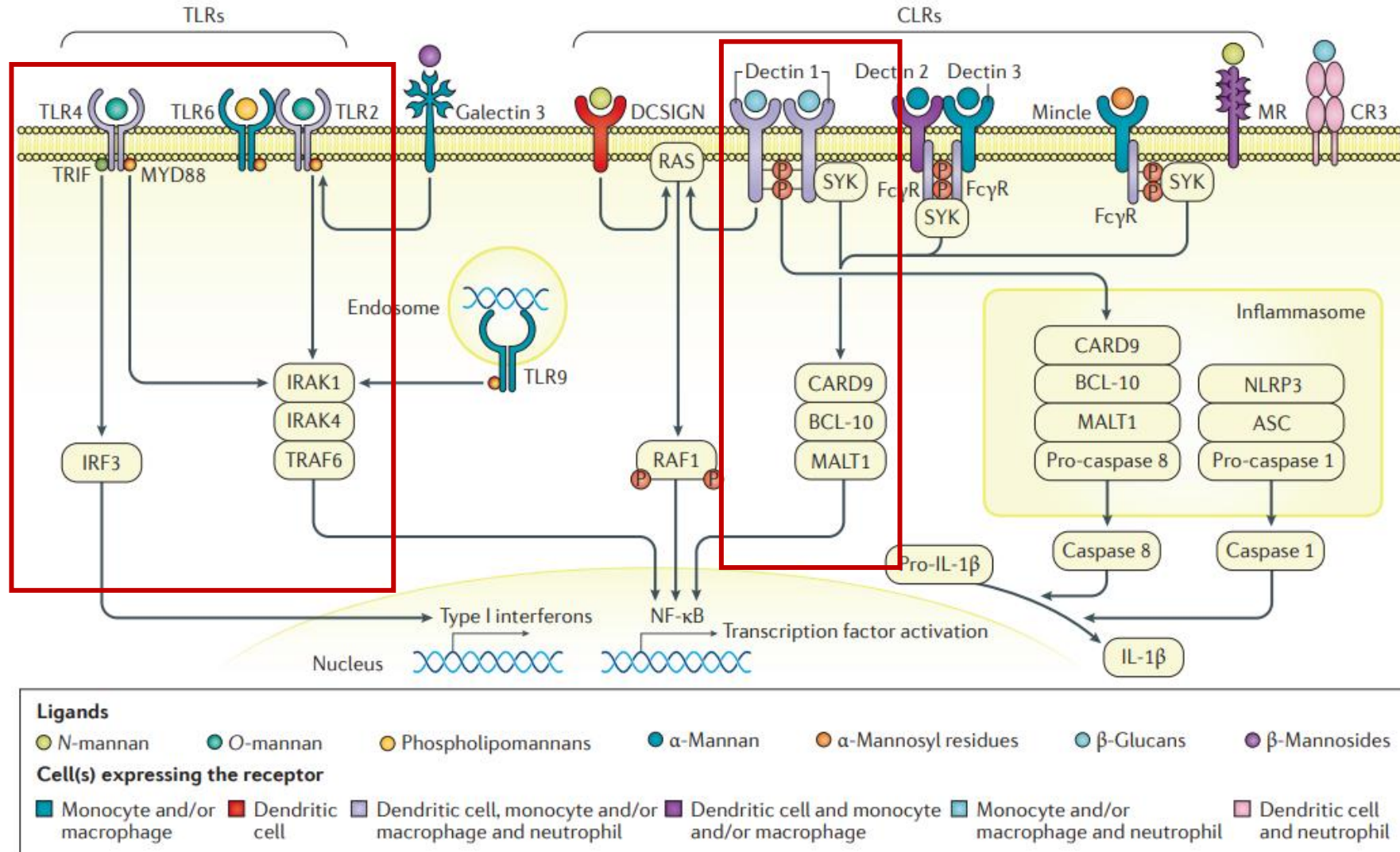
Mecanismos de evasión

- a) Factores de virulencia
 - a) Dimorfismo
 - b) Adhesión (adhesinas)
 - c) Biofilm
- b) Invasión por:
 - a) Penetración activa
 - b) Endocitosis inducida
- c) Diseminación mediante **evasión inmunológica**
 - a) Ocultar componentes de su pared celular
 - b) Secretar enzimas que neutralizan proteínas inmunitarias (*candidalysin*)
- c) **Evadir la fagocitosis**
- d) Resistencia (intrínseca o adquirida)



Respuesta inmune frente a Cándida

Inmunidad innata. Reconocimiento de Cándida. PAMPs-PRRs



Infección fúngica invasiva

Candidiasis

Candidiasis muco-cutánea

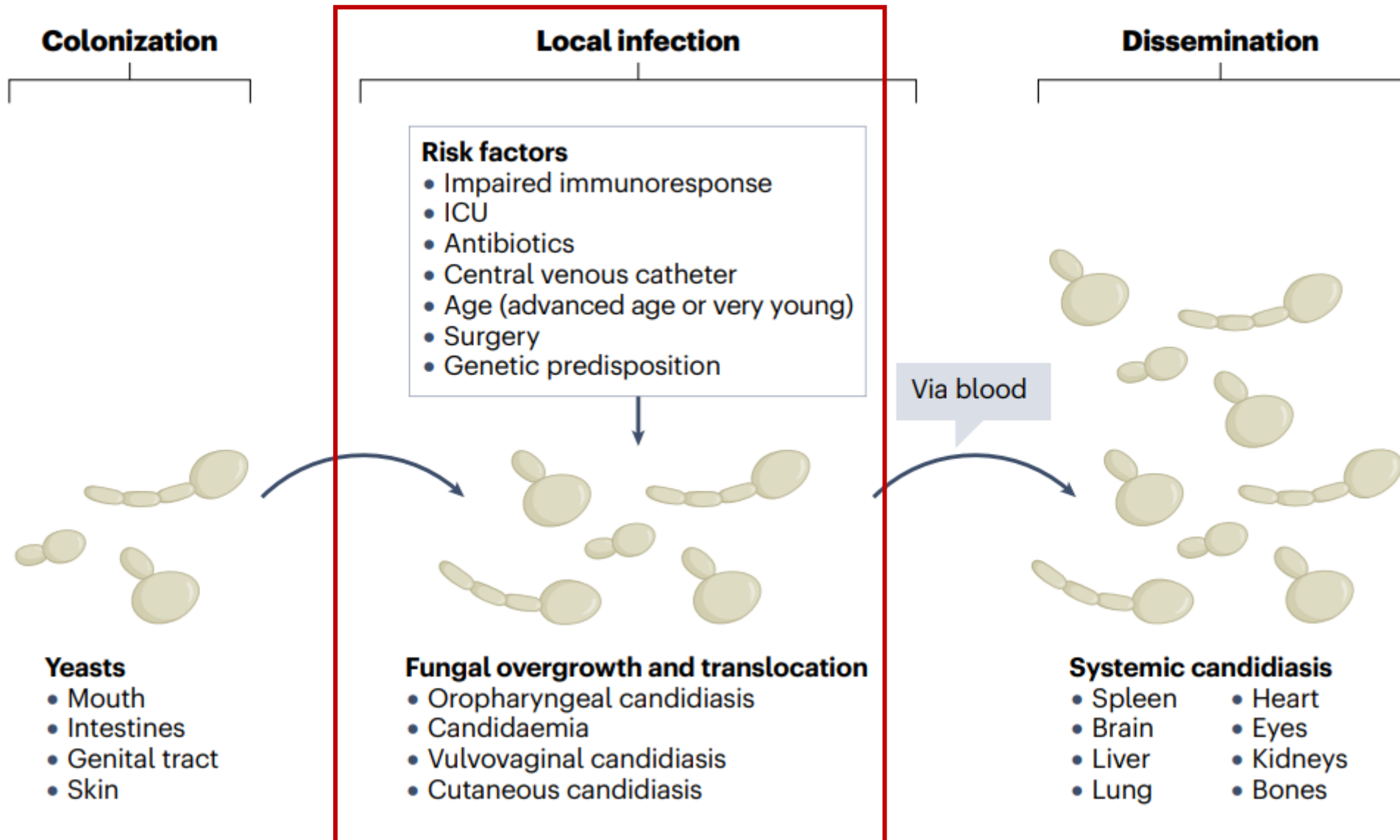
Candidiasis invasiva

Aspergilosis pulmonar invasiva

Mucormicosis

Hongos intracelulares

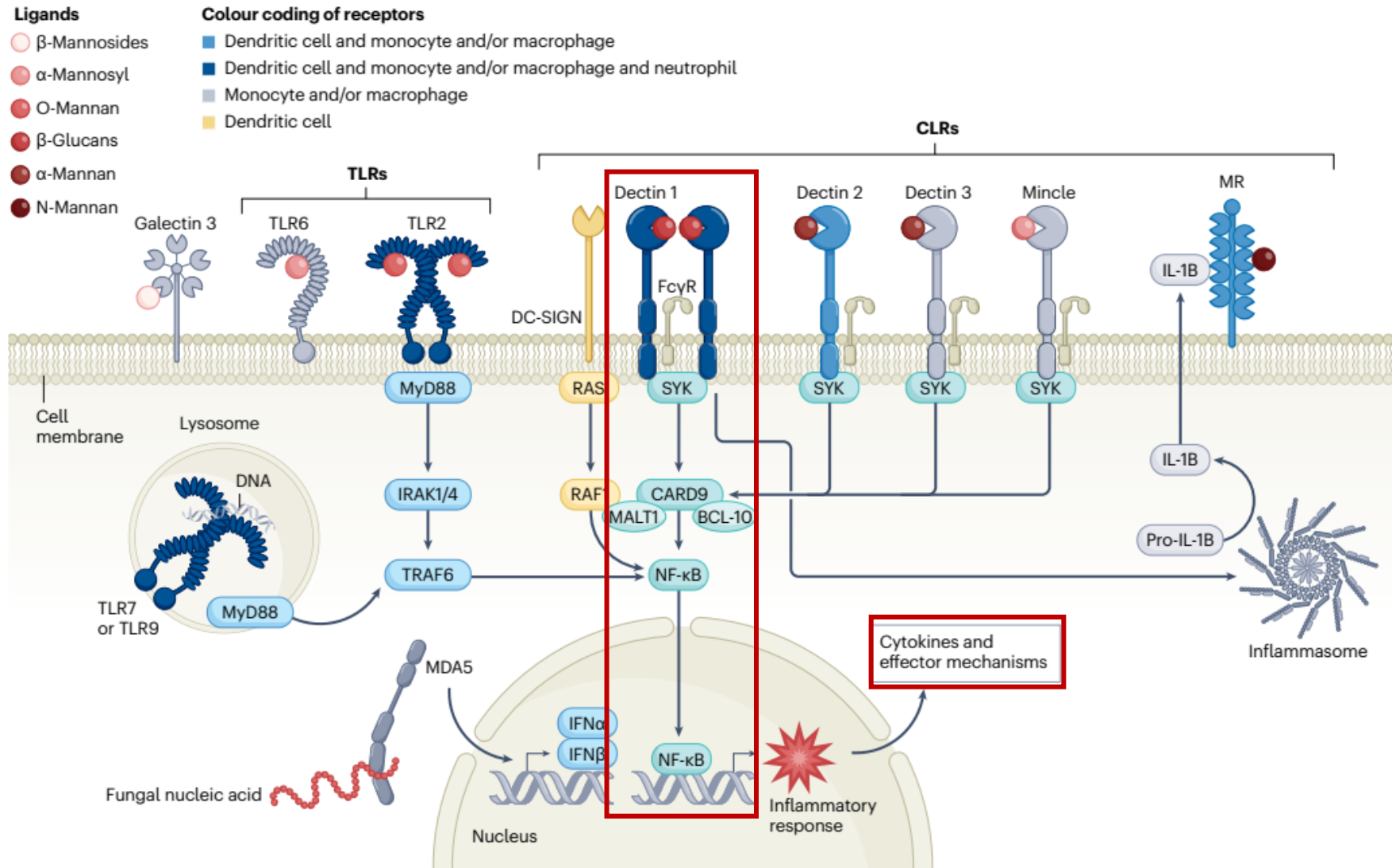
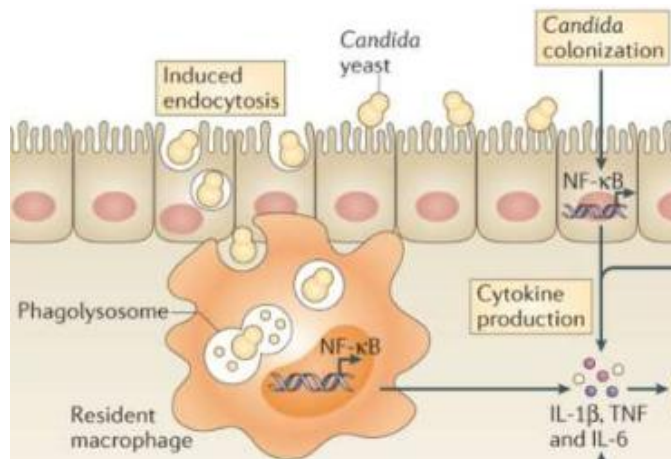
Candidiasis muco-cutánea



Candidiasis muco-cutánea

Inmunidad innata

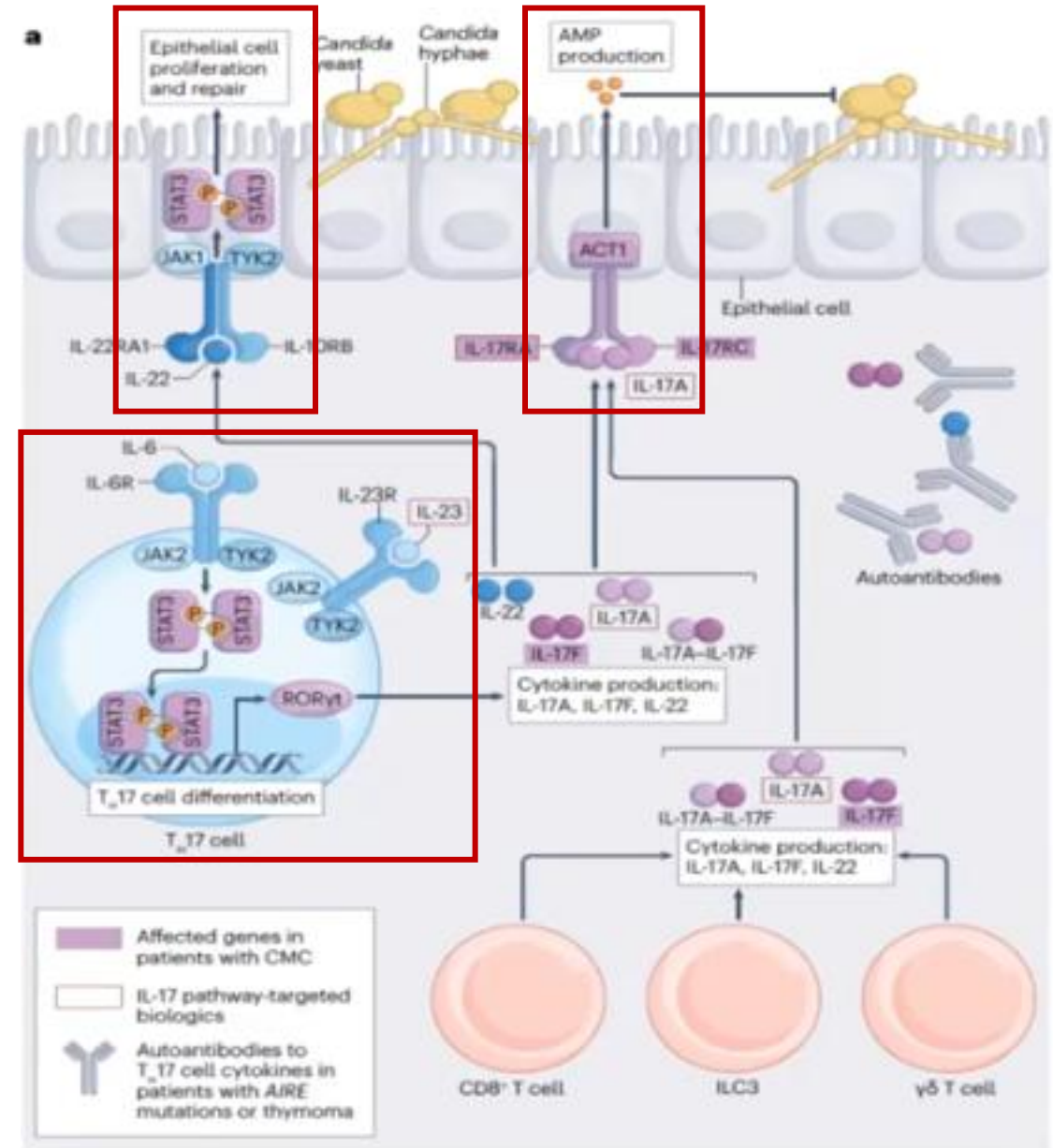
1. **Reconocimiento de PAMPs** (Glucanos) por PRR (CLRs: Dectin-1) en células epiteliales y fagocitos: macrófagos/monocitos, neutrófilos y células dendríticas
2. Activación de cascada de señalización intracelular (SYK-CARD9/MALT1/BCL-10) que lleva a la **producción de citoquinas** por factores de transcripción (NF- κ B)
3. Creación de citoquinas que aumenta el **reclutamiento de fagocitos** y **activa la diferenciación de linfocitos TCD4 (Th17)**



Candidiasis muco-cutánea

Inmunidad adaptativa

1. Las citoquinas **IL-6 e IL-23**, producidas por los fagocitos de primera línea de defensa son responsables de **activar la diferenciación de LTCD4 Th17**.
2. Th17 tiene receptores IL-6/IL-23 que activan la vía de señalización JAK/STAT con la creación de citoquinas a través del factor de transcripción STAT/ROR.
3. Las citoquinas **IL-17 e IL-22** tienen receptores en las células epiteliales de la mucosa.
4. IL-17 se une al receptor IL-17R de la célula epitelial induciendo la **liberación de péptidos antimicrobianos** (AMPs: calprotectina, b-defensina, mucinas,...) que inhiben el crecimiento de *candida*.
5. IL-22 se une al receptor IL-22R de la célula epitelial facilitando la **proliferación y reparación de la capa epitelial**.



Candidiasis muco-cutánea

Huéspedes susceptibles

- VIH con CD4 <200 c/mm³
- Inmunodeficiencia primaria por defectos en la respuesta IL-17 y/o en el déficit de Th17 circulante:
 - STAT3 LOF
 - CARD9 LOF
 - IL17RA LOF, IL17RC LOF...
- Ac monoclonales anti-IL17 (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab)(2-12% de CM)



La alteración LTCD4 Th17 / IL-17-22 es el mayor factor de riesgo para candidiasis muco-cutánea

Infección fúngica invasiva

Candidiasis

Candidiasis muco-cutánea

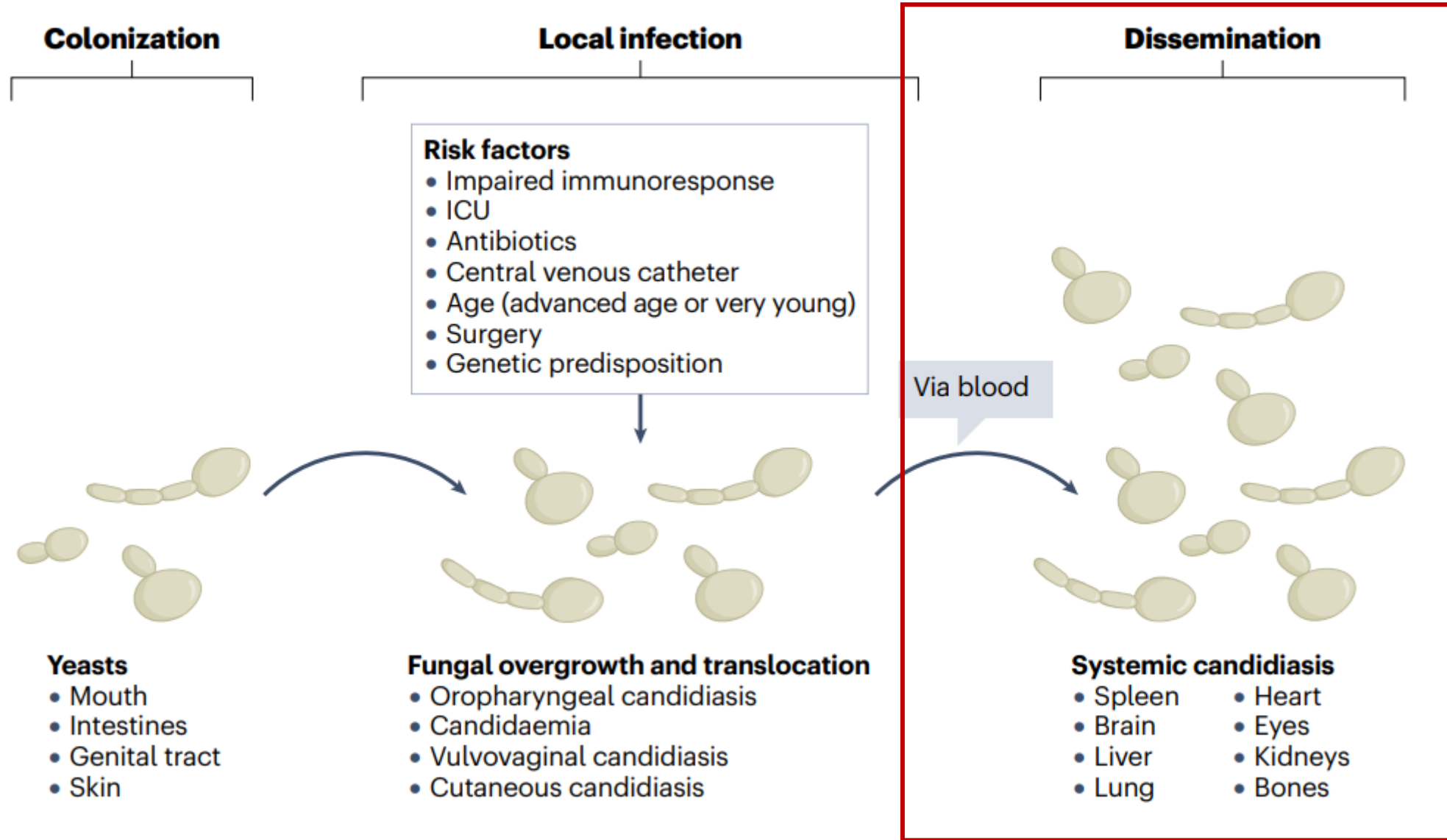
Candidiasis invasiva

Aspergilosis pulmonar invasiva

Mucormicosis

Hongos intracelulares

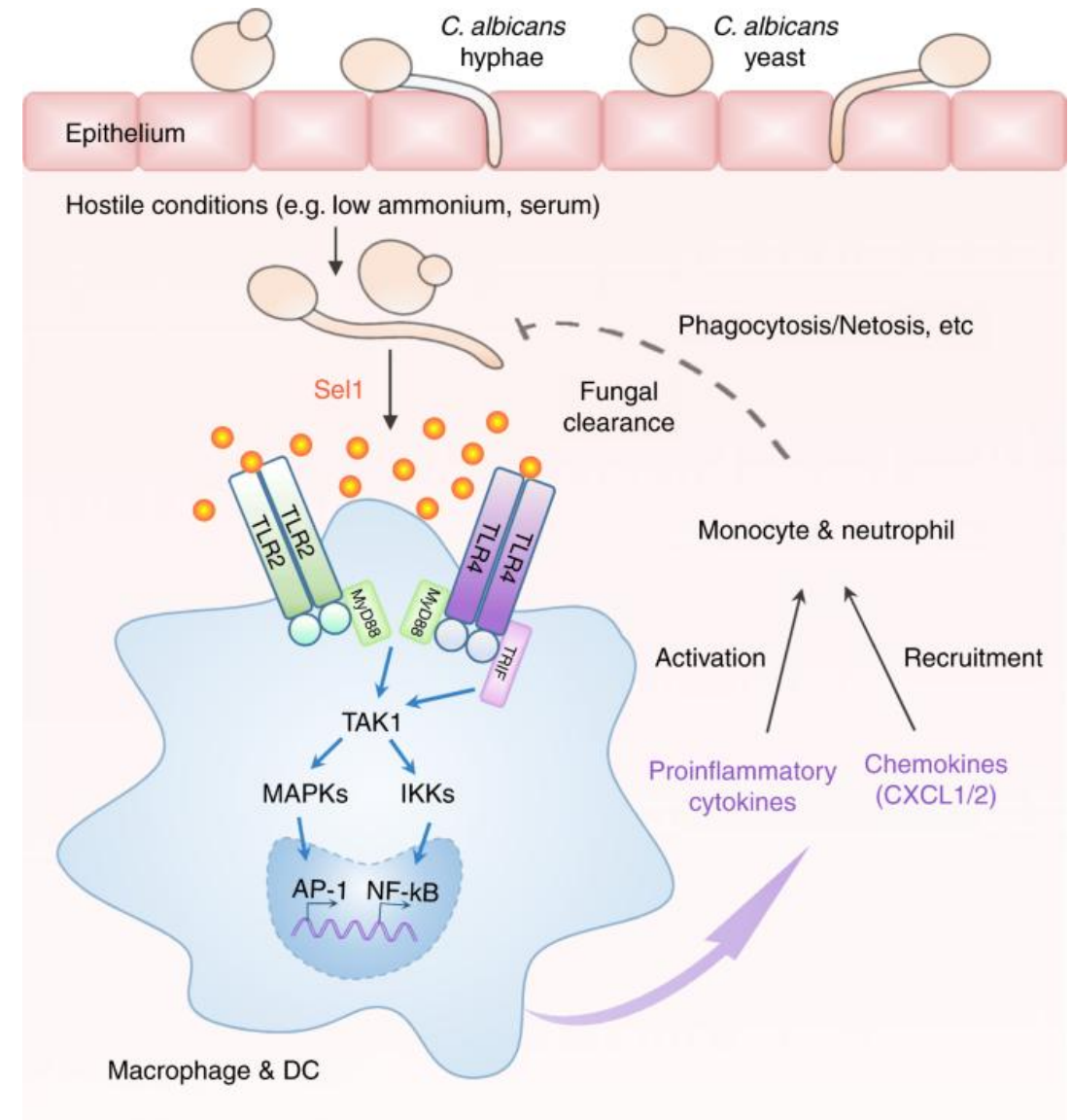
Candidiasis invasiva



Candidiasis invasiva

Inmunidad innata

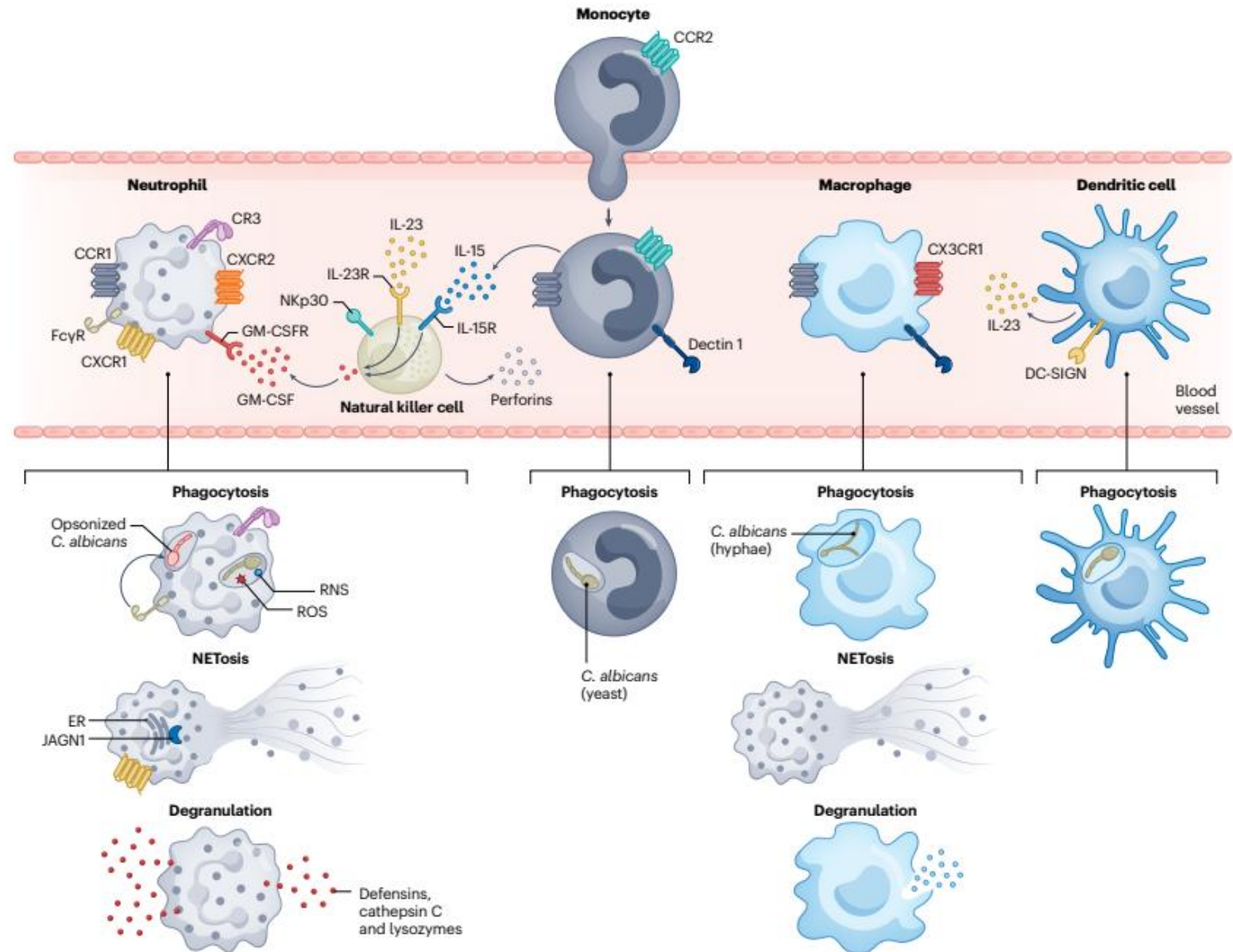
1. **Reconocimiento de PAMPs** (Glucanos y Mananos) por PRR (TLR: TLR-2 y TLR-4) en fagocitos: macrófagos/monocitos, neutrófilos y células dendríticas
2. La activación de diferentes vías de señalización produce **citoquinas** y **quimioquinas**. Las citoquinas inducen la expresión de receptores en las células fagocíticas y activan estas células. Las quimioquinas tienen funciones de quimiotaxis e inducen la fagocitosis.
3. El reconocimiento de mananos y glucanos por **TLR2 y 4** activa la vía de señalización MyD88-NF- κ B que produce citoquinas como TNF alfa e IL-4 así como quimioquinas como CXCL1/2.
4. **TNF- α** promueve la expresión de receptores en los neutrófilos (CXCR2, CCR1, CR3, CXCR1, JAGN1 y Fc γ R).
5. **IL-4** promueve la expresión de receptores en las células dendríticas (DC-SIGN)
6. **GM-CSF** promueve la expresión de receptores en los macrófagos.



Candidiasis invasiva

Inmunidad innata

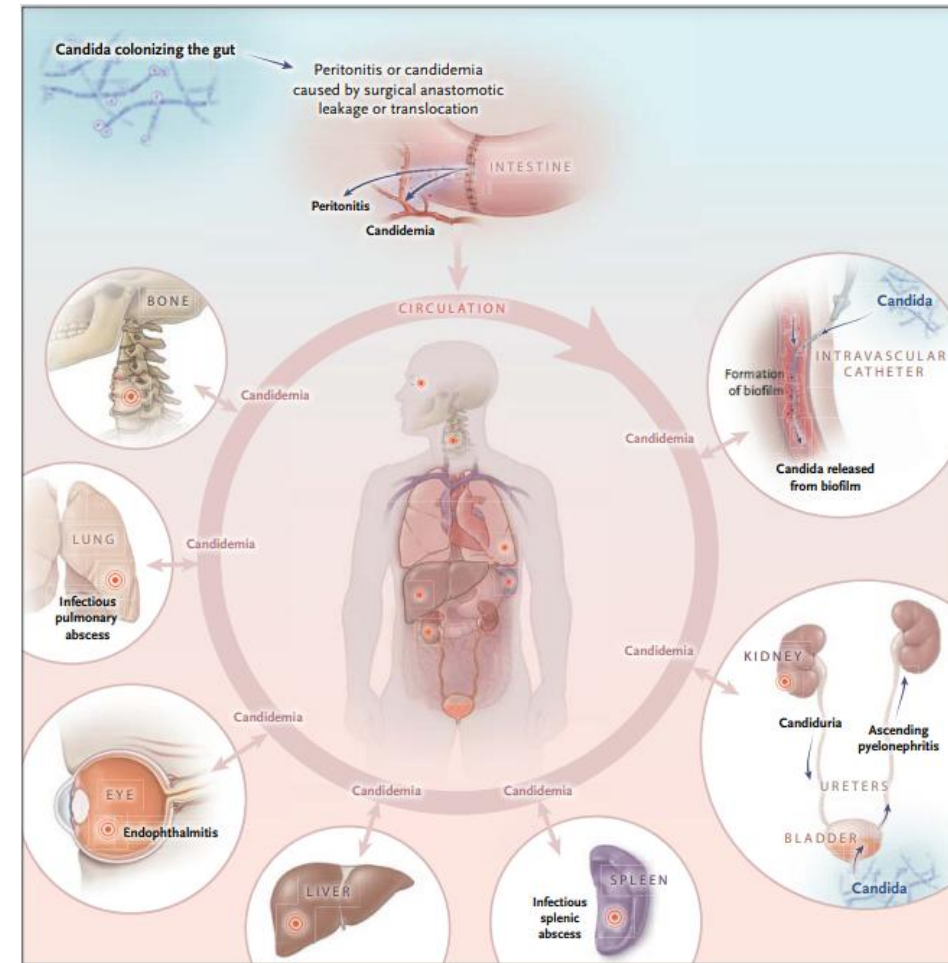
1. Los **neutrófilos** expresan diferentes receptores gracias a TNF- α . CXCR2 y CCR1 para la quimiotaxis; CXCR1, JAGN1, CR3 y Fc γ R para activar la destrucción de *candida* mediante diferentes estrategias: mecanismos oxidativos y no oxidativos.
2. Los **monocitos** hacen fagocitosis, pero también producen citoquinas que ayudan a la supervivencia del neutrófilo via NK.
3. Los **macrófagos** expresan el receptor CX3CR1 gracias a GM-CSF y son similares a los neutrófilos en la eliminación de *candida*.
4. Las **células dendríticas** expresan el receptor DC-SIGN gracias a IL-4- DC-SIGN facilita la fagocitosis. También liberan IL-23 que ayuda a la supervivencia del neutrófilo via NK.
5. Las **NK** tienen receptores de diferentes citoquinas y todo ello les conduce a generar GM-CSF que aumenta la supervivencia de los neutrófilos.



Candidiasis invasiva

Huéspedes susceptibles

- Alteración de la barrera cutánea o gastrointestinal: catéter venoso, cirugía, perforación intestinal, pancreatitis necrotizante, mucositis inducida por quimioterapia, quemados, antibiótico de amplio espectro...
- Neutropenia ($N < 500/\text{mm}^3$)
- Glucocorticoides
- Inmunodeficiencia primaria: Déficit de CARD9.



La alteración de las células mieloides fagocíticas es el mayor factor de riesgo para candidiasis invasiva

Infección fúngica invasiva

Candidiasis

Candidiasis muco-cutánea

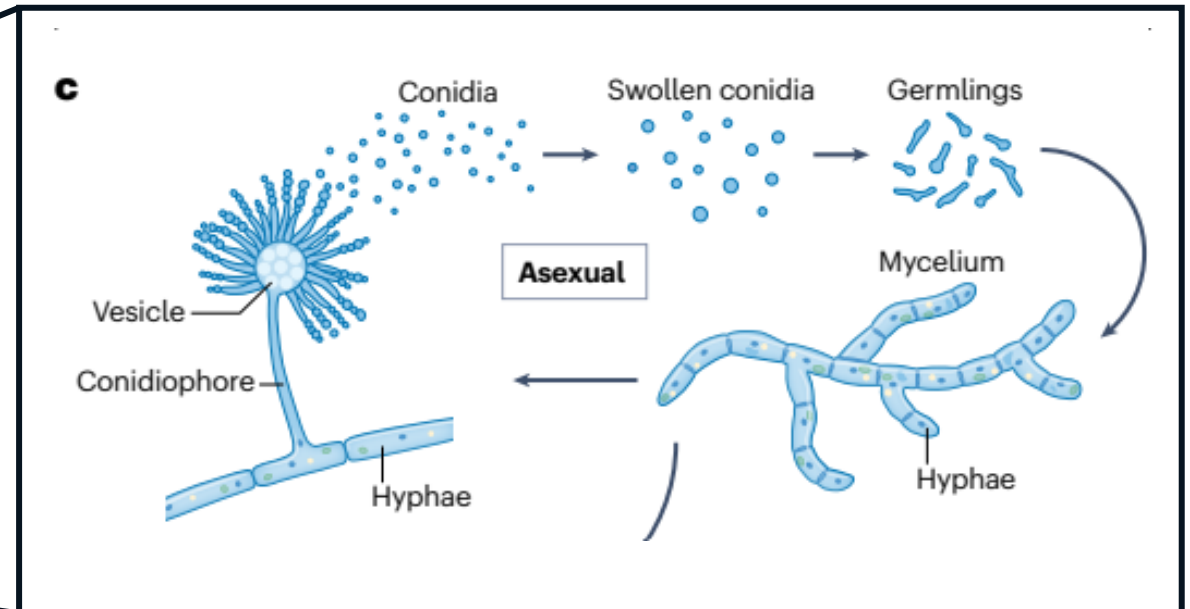
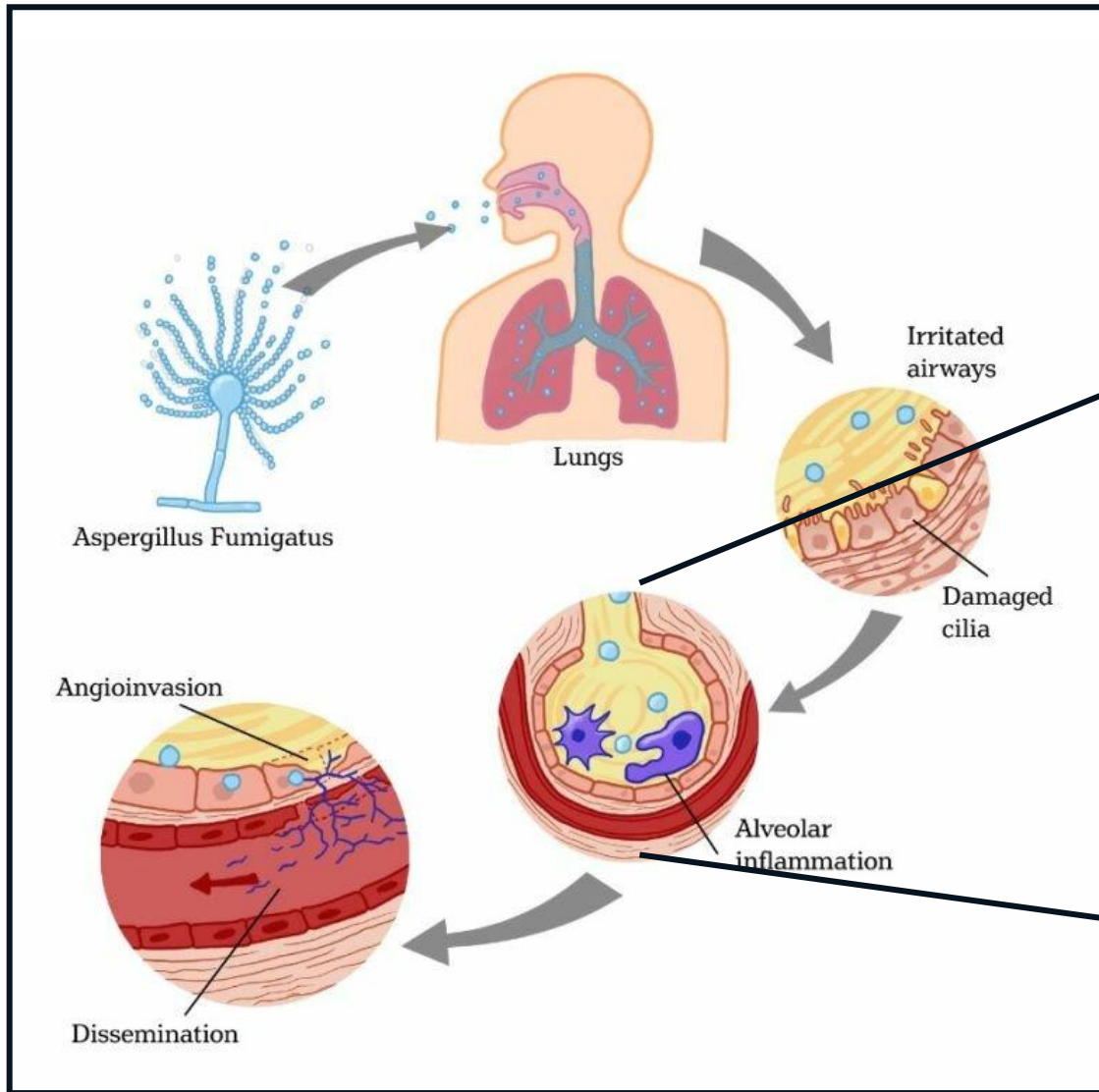
Candidiasis invasiva

Aspergilosis pulmonar invasiva

Mucormicosis

Hongos intracelulares

Aspergillosis



Aspergillus

Mecanismos de evasión

Factores de virulencia

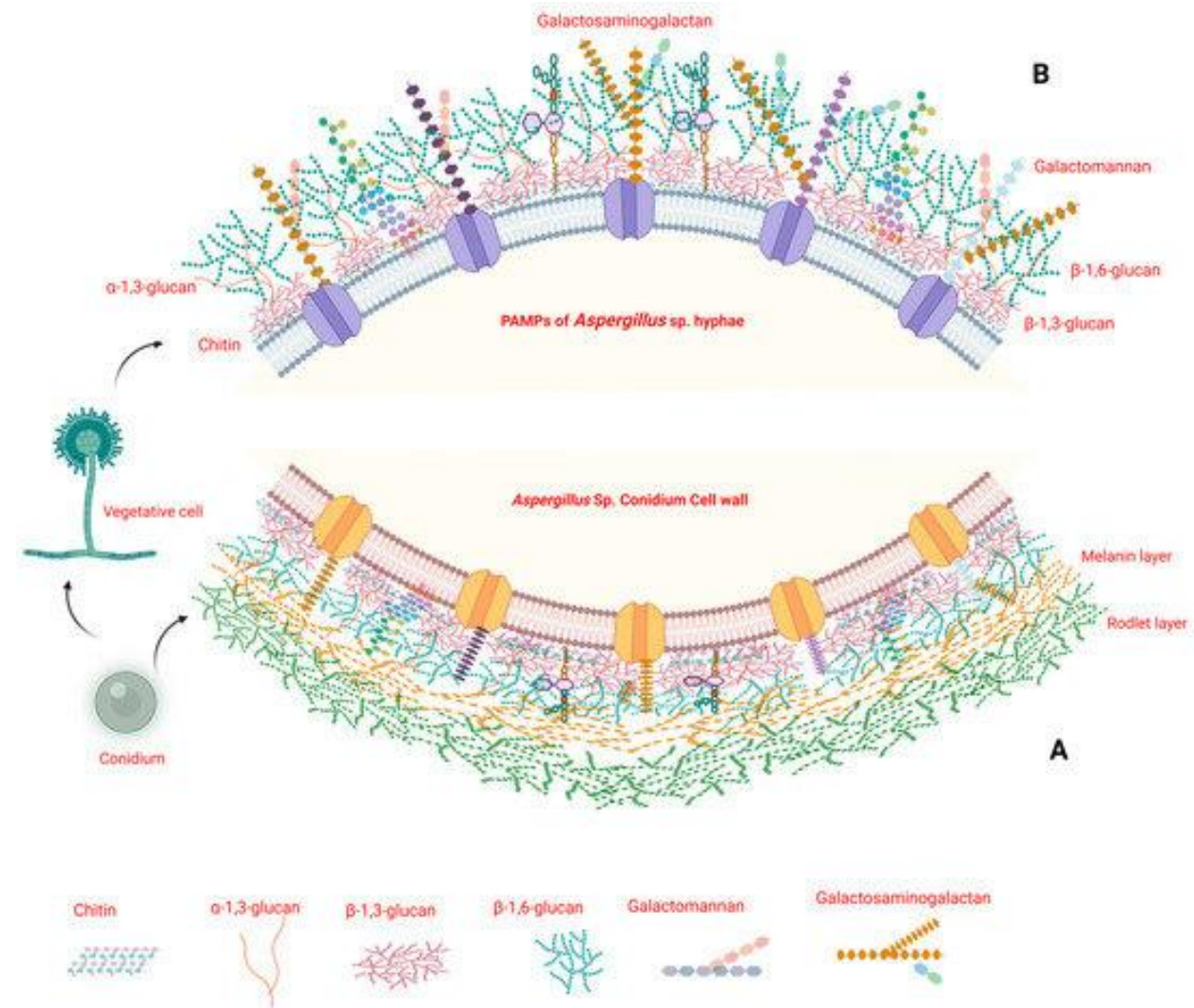
- Tamaño de las conidias (esporas): 2-3µm llegan a los alveolos pulmonares
- Termoestable (crecimiento a 37-50°)

Fase de conidia/espora:

- Capa hidrofóbica de la conidia con:
 - RodA (antiadherente y oculta los PAMPs)
 - Melanina que neutraliza los ROS

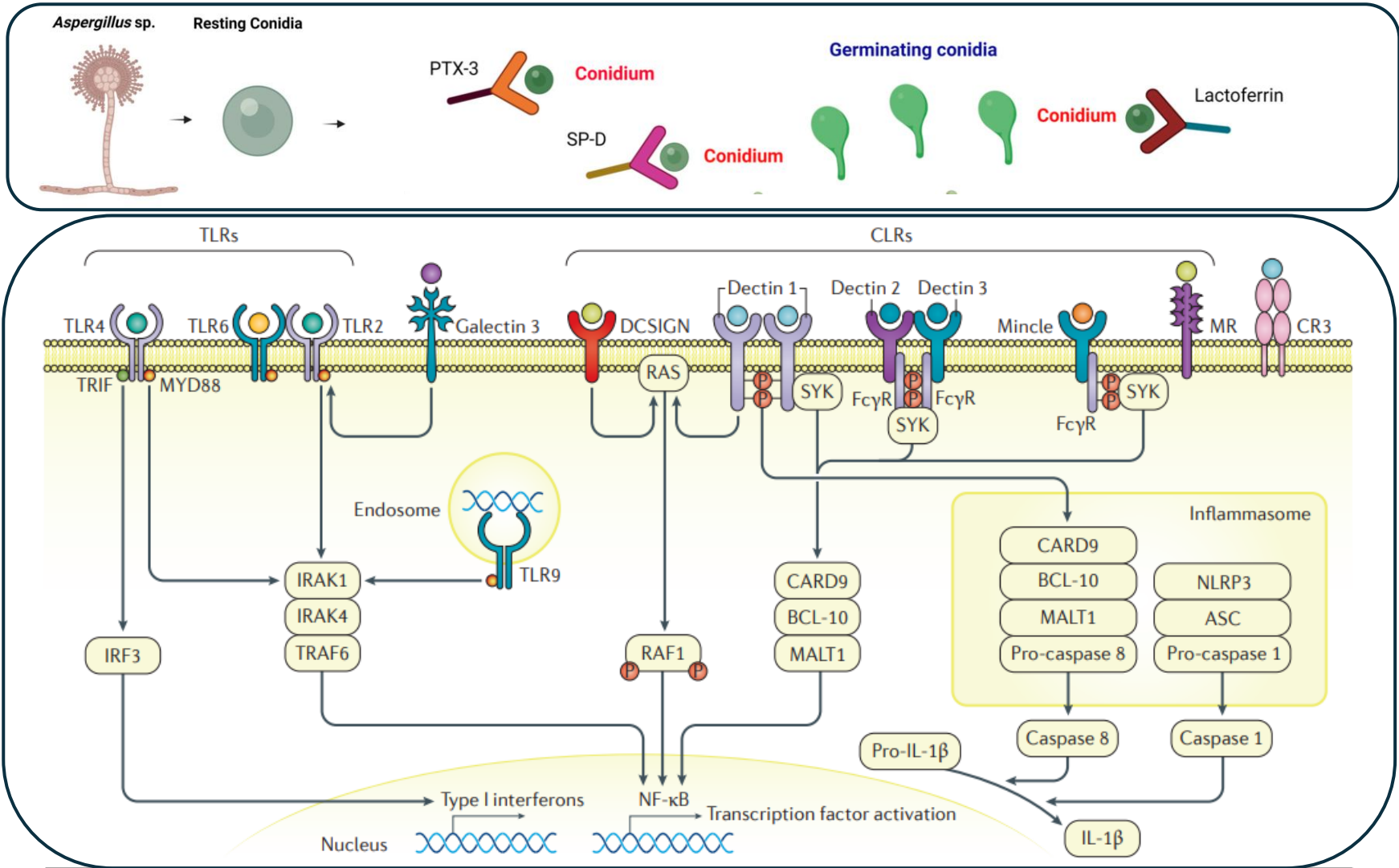
Fase de hifa/micelo:

- Adhesión (Galactosaminogalactan)
- Invasión por penetración activa al epitelio/secreción de enzimas/proteasas (Alp1)
- Inactivación de complemento/opsonización y fagocitosis
- Diseminación por angioinvasión



Inmunidad frente a *Aspergillus*

Inmunidad innata. Reconocimiento de *Aspergillus*. PAMPs-PRRs

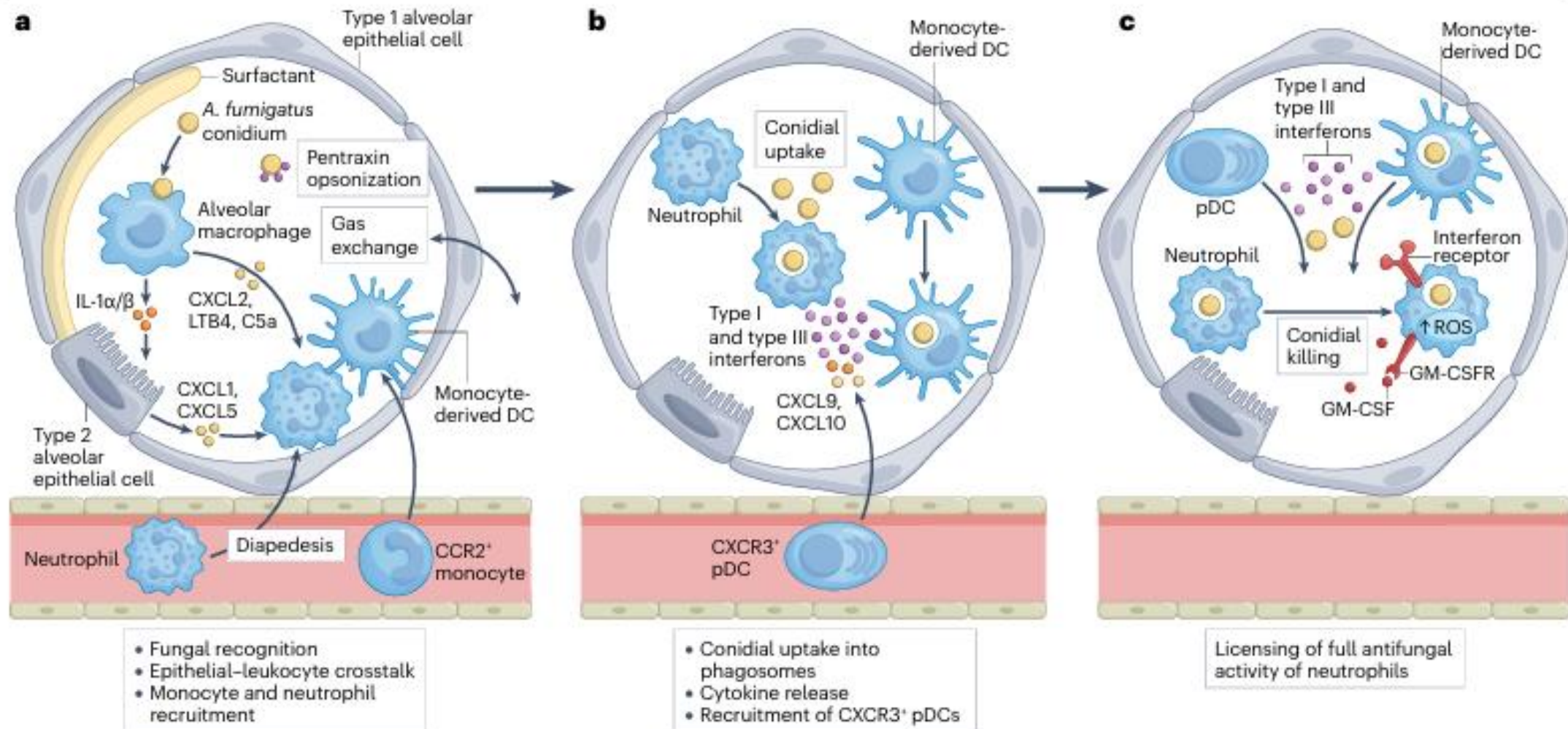


PRR
Collectins (MBL, SP, CL-11), PTX-3
TLR 2/4 Dectin-1/2

PRR	Qq	Cq
TLR 2/TLR4	CXCL1 CXCL2	IL-6, IL-12 TNF-α
Dectin-1	CXCL1/2 CCL2	Pro-IL1b IL-6, IL-23 TNF-α
Dectin-2/3	CCL3	IL-6, IL-23 TNF-α

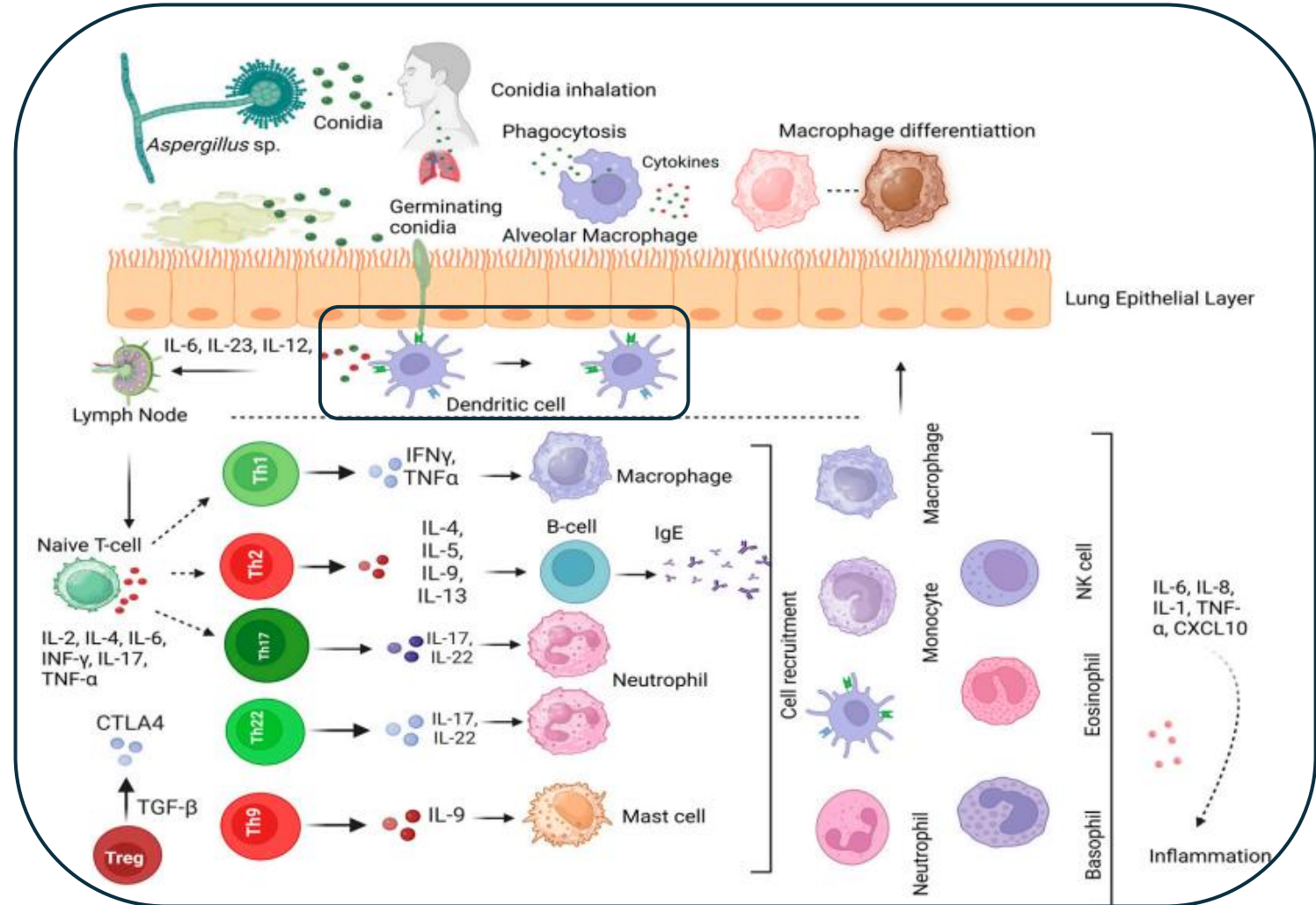
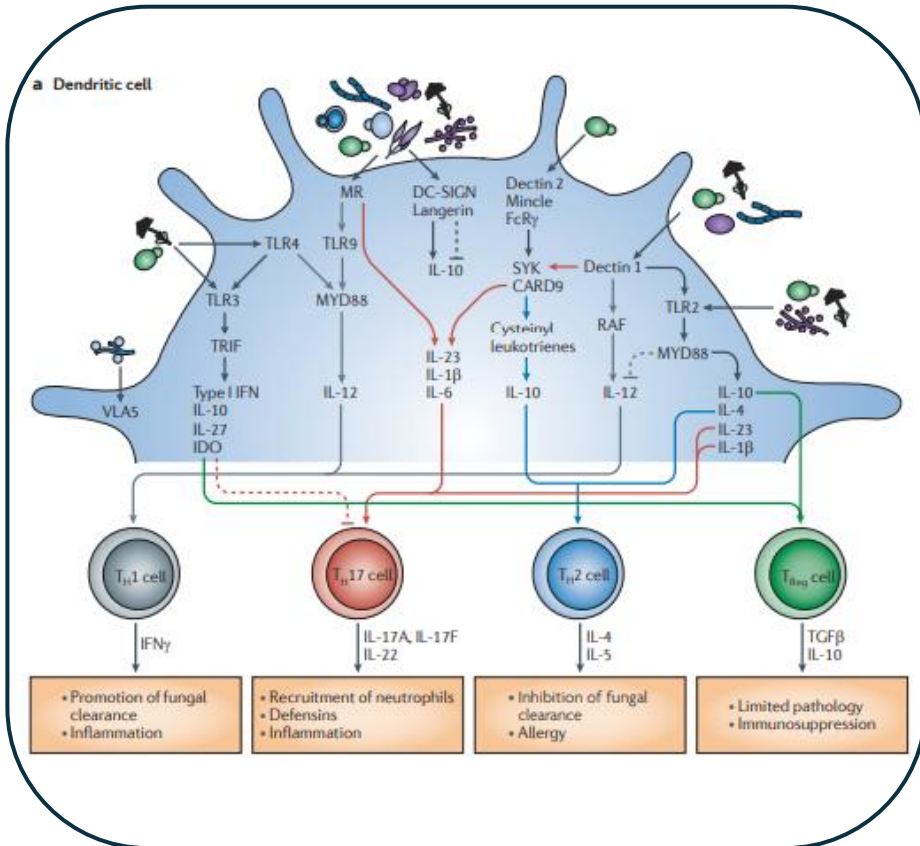
Aspergillosis

Inmunidad innata



Aspergillosis

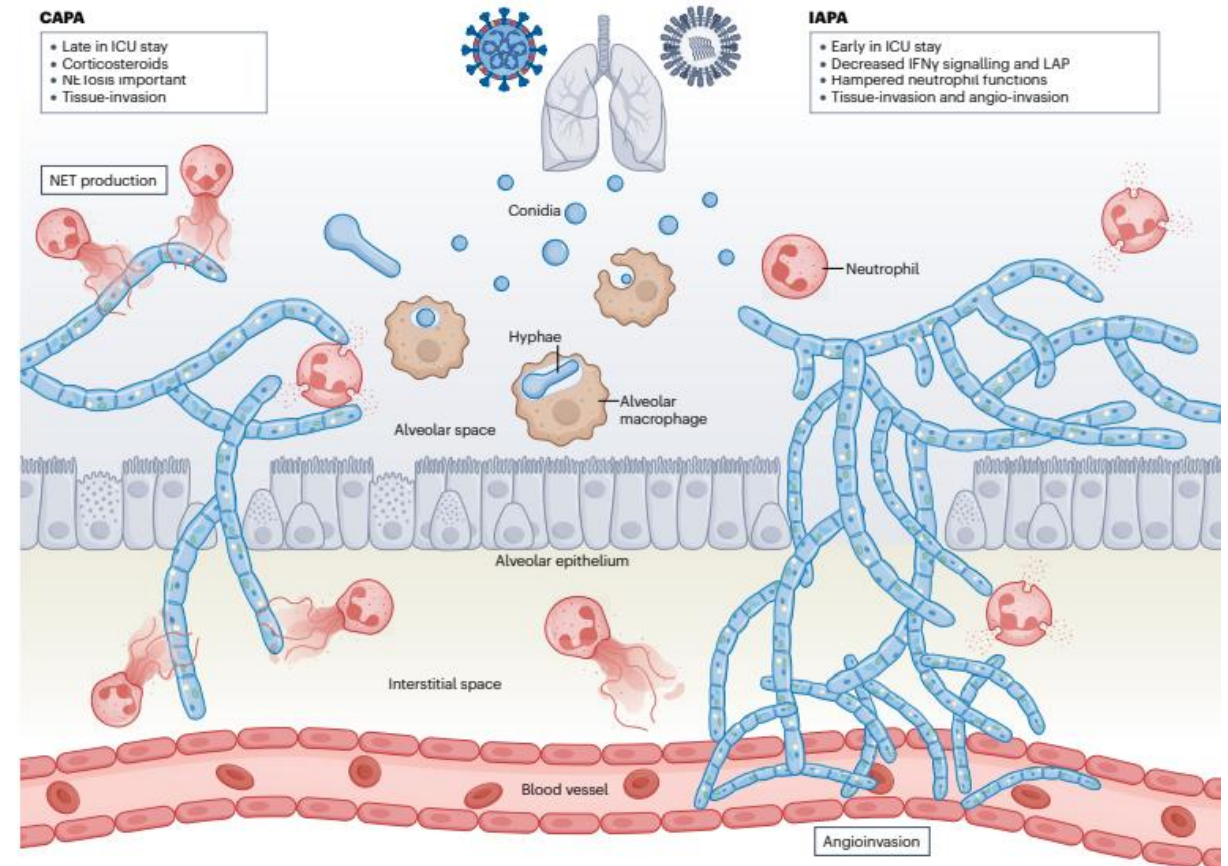
Inmunidad adaptativa



Aspergilosis

Huéspedes susceptibles

- Déficit en fagocitos mieloides: neutropenia, corticoides, TPH, TOS.
- Infección por virus influenzae y SARS-CoV-2 (IAPA, CAPA)
- Chronic granulomatosis disease (defecto en el complejo NADPH oxidasa > ROS)
- Inhibidores de TK de bruton

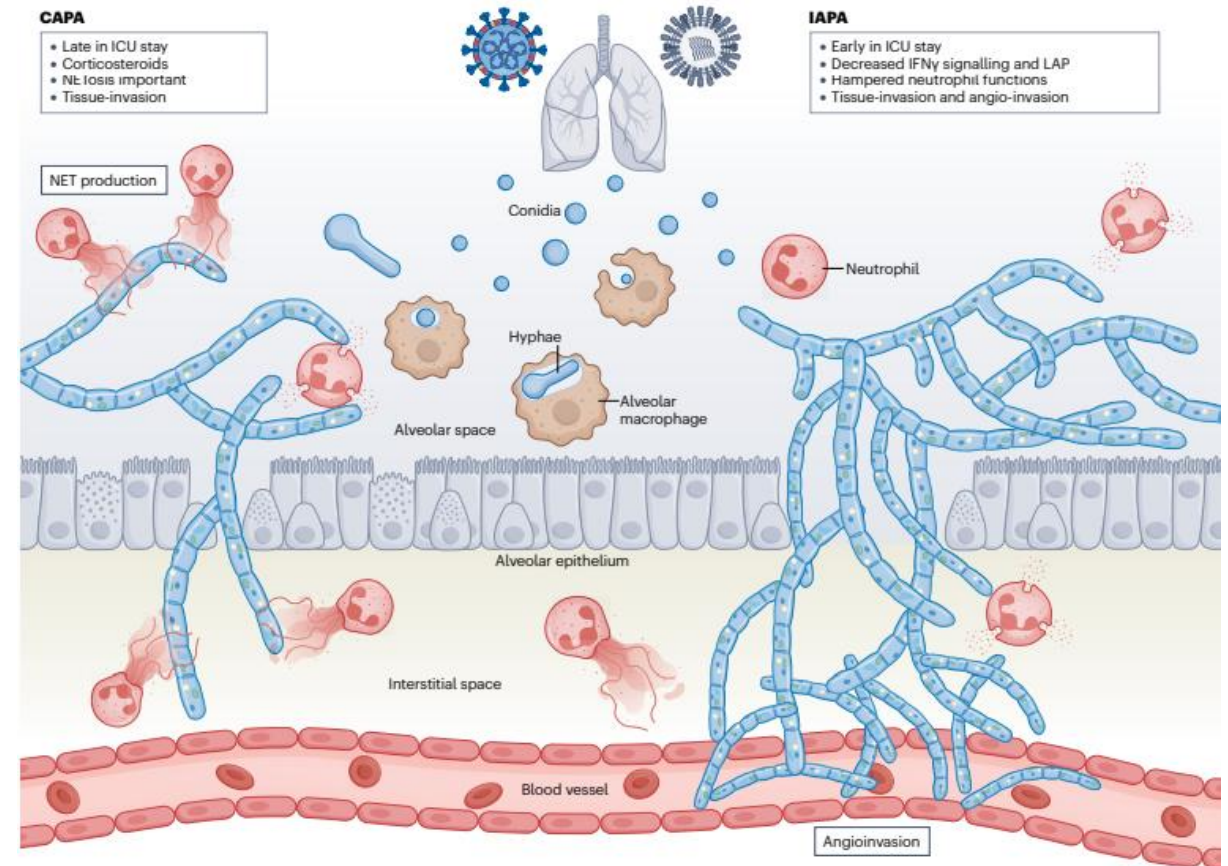


El déficit de los fagocitos mieloides es el mayor factor de riesgo para aspergilosis

Aspergilosis

Huéspedes susceptibles

- Déficit en fagocitos mieloides: neutropenia, corticoides, TPH, TOS.
- **Infección por virus influenzae y SARS-CoV-2 (IAPA, CAPA)**
- Chronic granulomatosis disease (defecto en el complejo NADPH oxidasa > ROS)
- Inhibidores de TK de bruton



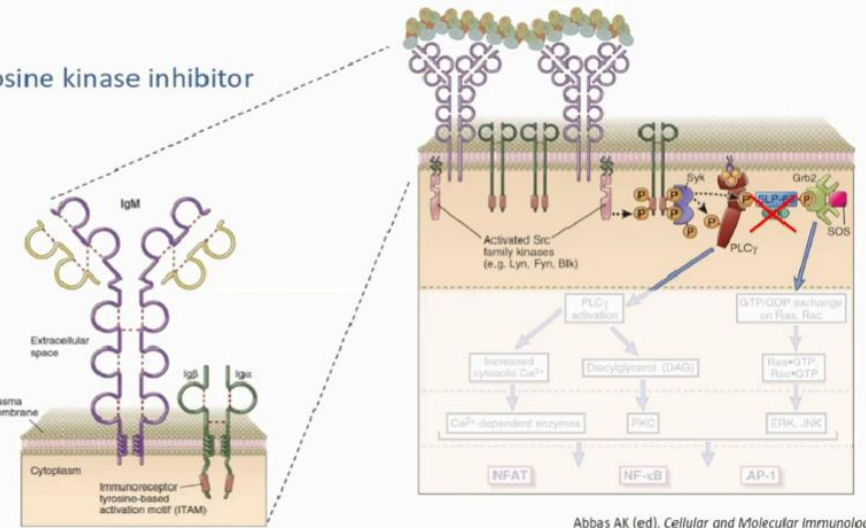
Aspergilosis

Huéspedes susceptibles

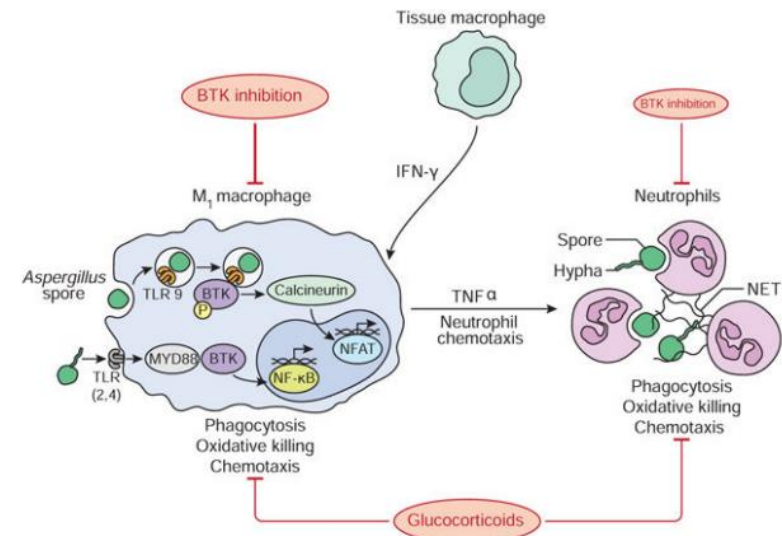
- Déficit en fagocitos mieloides: neutropenia, corticoides, TPH, TOS.
- Infección por virus influenzae y SARS-CoV-2 (IAPA, CAPA)
- Chronic granulomatosis disease (defecto en el complejo NADPH oxidasa > ROS)
- **Inhibidores de TK de bruton**

Ibrutinib

Bruton's tyrosine kinase inhibitor



Abbas AK (ed). *Cellular and Molecular Immunology* (7th edition)



Infección fúngica invasiva

Candidiasis

Candidiasis muco-cutánea

Candidiasis invasiva

Aspergilosis pulmonar invasiva

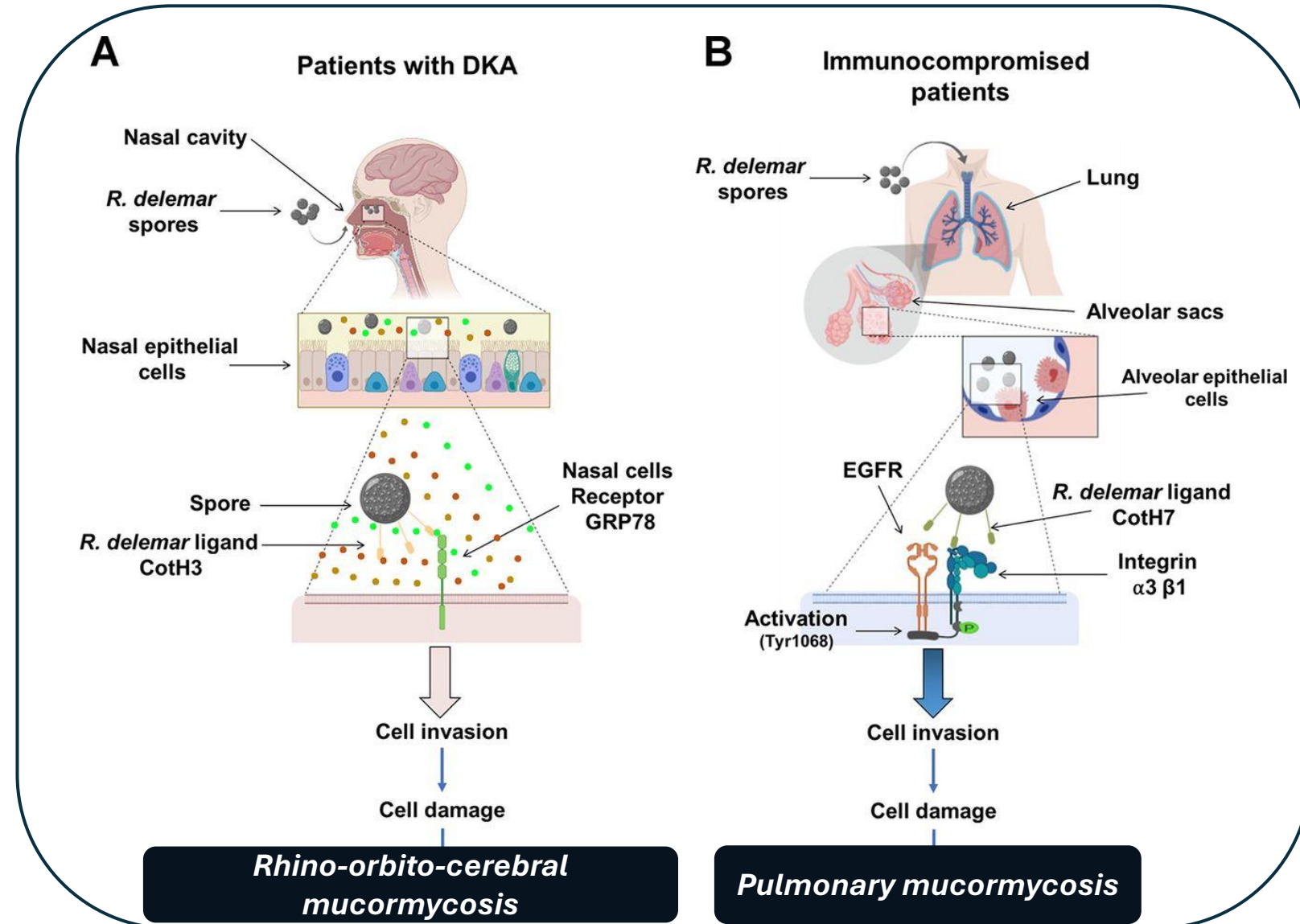
Mucormicosis

Hongos intracelulares

Mucormicosis

Huéspedes susceptibles

- Déficit en fagocitos mieloides:
 - Neutropenia
 - Corticoides
 - Trasplante de progenitores hematopoyéticos
 - Trasplante de órgano sólido
- Infección por SARS-CoV-2 (CAM)
- **Diabetes, Cetoacidosis diabética**



Infección fúngica invasiva

Candidiasis

Candidiasis muco-cutánea

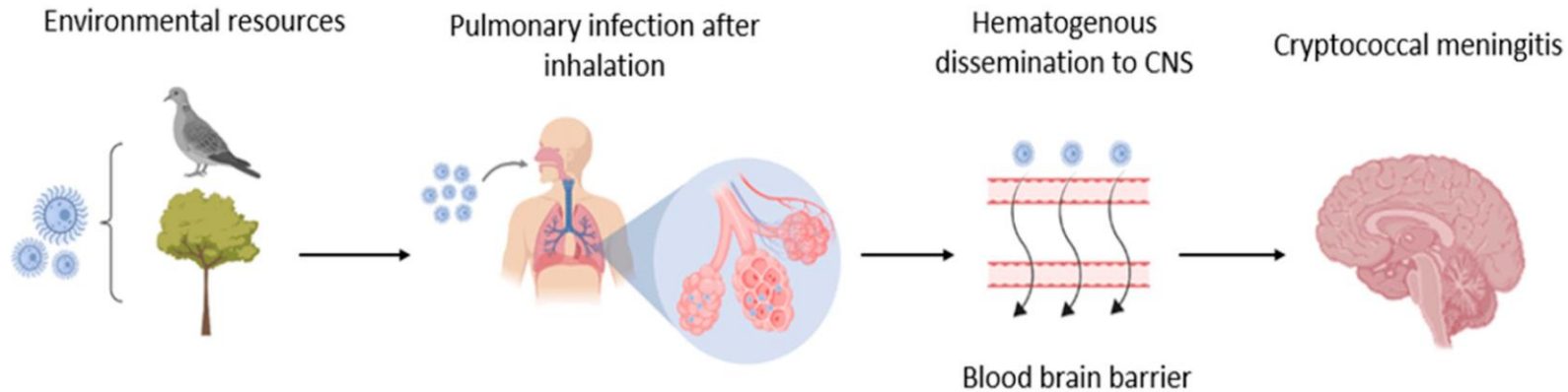
Candidiasis invasiva

Aspergilosis pulmonar invasiva

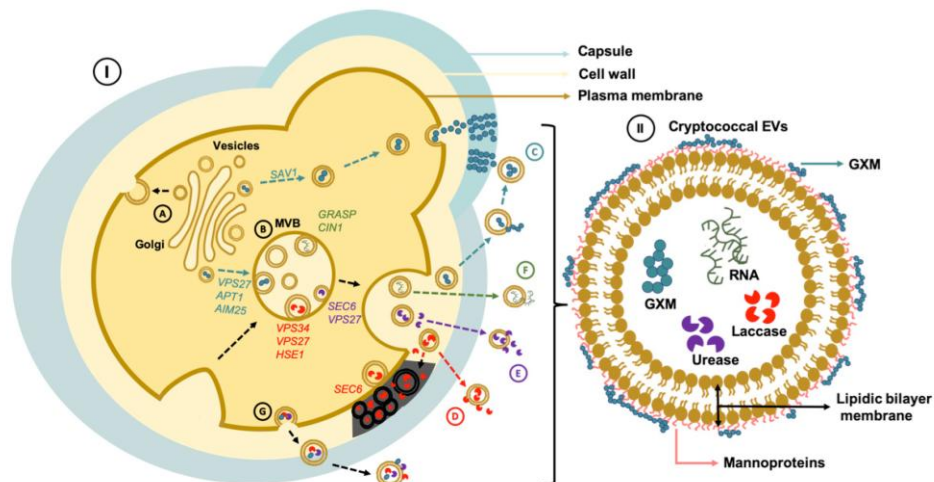
Mucormicosis

Hongos intracelulares

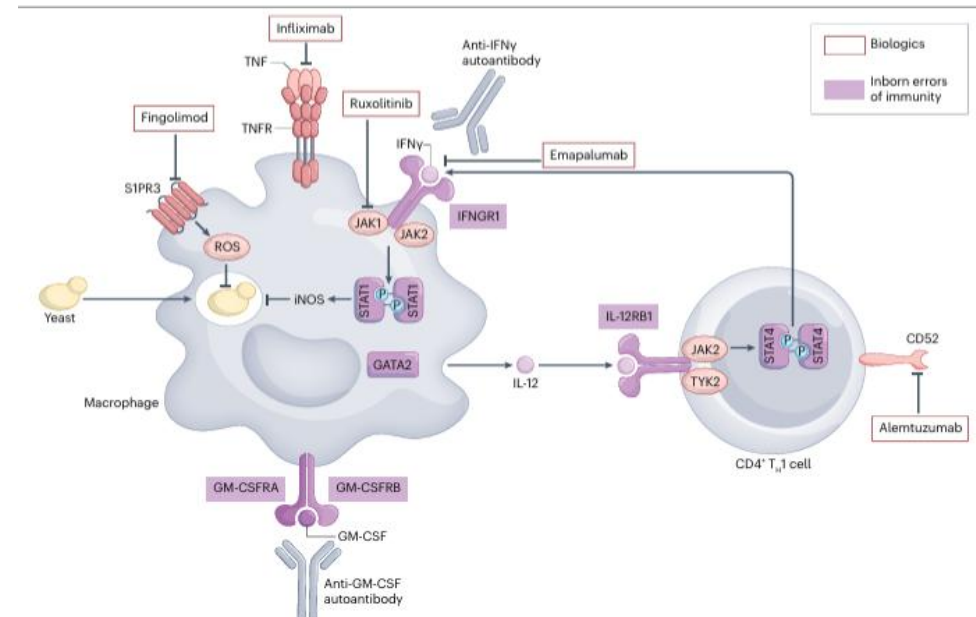
Hongos intra-celulares: Criptococo



Factores de virulencia



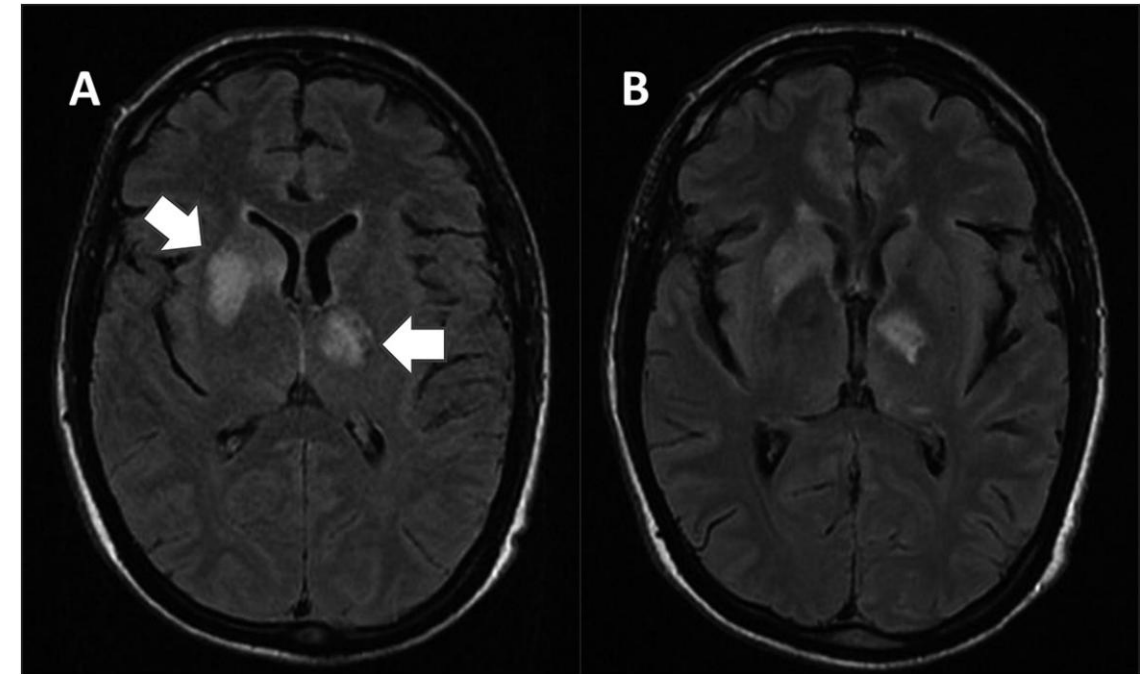
Inmunidad



Hongos intra-celulares: criptococo, histoplasma, coccidioides, paracoccidioides, talaromyces y blastomyces

Huéspedes susceptibles

- AIDS
- Loss-of-function mutations in IL12RB1: impaired IL-12
- Anti-IFN gamma auto-antibodies
- CD40L deficiency: impaired T cell response
- GATA2 deficiency: profound monocytopenia
- Anti-GM-CSF antibodies: impaired activation of macrophages
- Targeted therapies: JAK/STAT inhibitors, TNF inhibitors, BTK inhibitors, Anti-CD52, Natalizumab,



Y para los fans de “The last of Us”

Cordyceps

Realidad de Cordyceps

- Afecta a insectos y artrópodos
- No tolera 37°
- No atraviesa BHE
- No es contagioso

Ficción de Cordyceps (*The Last of Us*)

- Infecta y controla a humanos
- Evoluciona con tolerancia térmica
- Controla el SNC
- Altamente contagioso



¿Existen hongos emergentes con tolerancia térmica?
¿Es factible una pandemia fúngica?
¿Qué condicionante se deberían dar?



Ideas clave y aplicaciones futuras

La IFI no la hace quien quiere sino quien puede...

- Un equilibrio entre tolerancia y resistencia es clave para poder convivir y mantener una buena relación entre hongo y huésped.
- Cada tipo de déficit inmunitario está asociado a un riesgo especial de infección fúngica.

Un mayor conocimiento de la inmunidad frente a hongos podría..

- Permitir la evaluación del riesgo de enfermedad fúngica de forma más individualizada.
- Sentar las bases de nuevas estrategias terapéuticas:
 - Inmunoterapia...
 - Vacunas...

¡Gracias!