

Streptococcus pneumoniae e inmunidad innata

GUILLERMO ZEPEDA F.***, CAROLINA GVIRTZMAN K.*, JAVIERA KREFT V.*,
ERIKA INOSTROZA V.* y PATRICIA DÍAZ A.***

Streptococcus pneumoniae and innate immunity

Streptococcus pneumoniae is an important pathogen of humans that causes significant morbidity and mortality mainly in the extreme ages of life. It has several virulence factors that tested the immunity of the host. The innate immune system is the first line of defense to deal with this pathogen being an early and non-specific response. The control of the disease will depend on the activation of the innate immunity in first instance and the development of a proper specific immunity against the pathogen. In this article we make an update of the innate immunity against this pathogen.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, innate immunity, pneumococcal pneumonia, pattern recognition receptors.

Resumen

El Streptococcus pneumoniae es un patógeno importante del ser humano que causa significativa morbilidad y mortalidad especialmente en las edades extremas de la vida. Posee diversos factores de virulencia que ponen a prueba la inmunidad del huésped. El sistema inmune innato es la primera línea de defensa para enfrentar a este patógeno, realizándose esta acción de manera precoz y no específica. De la indemnidad de este sistema depende que la infección potencial en una primera instancia sea controlada y que se activen correctamente los mecanismos de la inmunidad específica. En este artículo se revisarán y actualizarán los principales mecanismos defensivos mediados por la inmunidad innata contra este patógeno.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, inmunidad innata, neumonía neumocócica, receptores de reconocimiento de patrón.

Glosario

AIM2: *Interferon-inducible protein absent in melanoma 2.*

C1q: *Proteína del complemento C1q.*

C₃: *Proteína del complemento C₃.*

DAMPs: *Damage-associated molecular patterns.*

IFN: *Interferon.*

IgG: *Inmunoglobulina G.*

IκB: *Inhibitor of kappa B.*

IL: *Interleuquina.*

IRF: *Interferon regulatory factors.*

KC: *Keratinocyte-derived chemokine.*

MAL: *MyD88-adaptor-like.*

MARCO: *Macrophage receptor with collagenous structure.*

MyD88: *Myeloid differentiation factor 88.*

NETs: *Neutrophil extracellular traps.*

NFκB: *Factor nuclear kappa B.*

NLR: *NOD-like receptor.*

NOD: *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein.*

PAMPs: *Pathogen-associated molecular patterns.*

PRRs: *Pattern recognition receptors.*

Psp: *Pneumococcal surface protein.*

Receptores FCγ: *Receptores para la región constante de la inmunoglobulina G.*

Sp: *Streptococcus pneumoniae.*

SR-A: *Scavenger receptor-A.*

STING: *Stimulator of interferon genes.*

TLR: *Toll like receptor.*

TNF-α: *Factor de necrosis tumoral alfa.*

TRAM: *TRIF-related adaptor molecule.*

TRIF: *Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter protein inducing interferon beta.*

* Programa de Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Departamento de Pediatría y Cirugía infantil Campus Norte. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

** Magíster en Educación en Ciencias de la Salud, Universidad de Chile.

*** Programa de Fisiopatología, ICBM. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción

El *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) o neumococo frecuentemente coloniza la vía aérea superior del ser humano. Dependiendo del sistema inmune del huésped, de las infecciones virales precedentes y del serotipo del microorganismo, la colonización asintomática de la vía aérea superior puede progresar a enfermedades invasivas como neumonía adquirida en la comunidad, sepsis y meningitis^{1,2}.

El *S. pneumoniae* causa significativa morbimortalidad especialmente en niños y ancianos. Se ha estimado que en el año 2000 hubo 14,5 millones de episodios serios de enfermedad neumocócica en el mundo, con 826.000 muertes en niños menores de cinco años³. En Chile, requirieron hospitalización por enfermedad neumocócica invasiva 2.369 niños entre 1994 y 2007, siendo especialmente afectados por neumonía bacterémica y sepsis sin foco los menores de cinco años⁴. En adultos en tanto, se ha descrito en Chile una letalidad del 11,3% en pacientes que se hospitalizan por neumonía neumocócica⁵.

Se han identificado más de 90 serotipos de neumococo, los cuales se diferencian en su patogenicidad y poder invasivo¹. En Chile, en la edad pediátrica los principales serotipos causantes de bacteremias son el 18C, 14 y 19A⁶ y de neumonías bacterémicas son el 14, 1, 6B y 5⁴. En adultos, por su parte, se ha descrito en Chile a los serotipos 1, 5, 23F, 7F y 3 como los más frecuentes causantes de enfermedad neumocócica invasora bacterémica⁷.

Cada serotipo es caracterizado por una cápsula de polisacárido, la cual funciona como un factor de virulencia debido a que inhibe la fagocitosis, la unión al complemento y la unión a la trampa de neutrófilos extracelulares (NETs, por siglas en inglés)^{8,9}.

Los otros factores de virulencia importantes son la toxina pneumolisina (PLY), la cual es citotóxica ya que forma grandes poros en las membranas de las células y las proteínas asociadas a la superficie¹⁰.

El sistema inmune innato representa el primer evento en la defensa del huésped, siendo de tipo inespecífico, constituye la respuesta más precoz a la invasión microbiana. Actúa para contener la infección desde los primeros minutos a través de una amplia gama de mecanismos incluyendo fagocitosis, activación de citoquinas y muerte microbiana. Además, el sistema inmune innato inicia y apoya a la inmunidad adaptativa¹¹.

En este artículo se realizará una actualización de la relación existente entre este importante

microorganismo patógeno y el sistema inmune innato de defensa del huésped.

Células de la inmunidad innata

Las células alveolares tipo I y tipo II participan en la respuesta inmune innata produciendo citoquinas y quimioquinas durante la neumonía neumocócica¹². Los macrófagos alveolares y células dendríticas son esenciales en la fagocitosis de esta bacteria y en la coordinación de la respuesta innata a la infección¹¹. Los macrófagos alveolares son la principal fuente de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la neumonía neumocócica y también contribuyen a la resolución de la respuesta inflamatoria^{11,13}.

Los neutrófilos son necesarios para lograr la eliminación del microorganismo y para la resolución de la neumonía neumocócica. La habilidad del neutrófilo para combatir al *S. pneumoniae* es debido a diversas funciones específicas, incluyendo la adherencia a los vasos sanguíneos, quimiotaxis, fagocitosis y muerte microbiana. La respuesta del sistema inmune innato incrementa la producción de neutrófilos desde la médula ósea, acorta su período de maduración y estimula la liberación de formas maduras e inmaduras a la circulación. La adherencia a los vasos sanguíneos involucra la interacción de ligandos específicos de los neutrófilos con receptores de las células endoteliales, un proceso muy bien regulado por las citoquinas IL-1 y TNF- α . Quimioquinas como la IL-8 (inducidas por TNF- α e IL-1 a través del sistema NF κ B) estimulan la quimiotaxis de los neutrófilos. La fagocitosis ocurre cuando el neutrófilo reconoce opsoninas séricas (factores del complemento e inmunoglobulinas unidas al microorganismo) o azúcares específicos¹¹.

Complemento

El sistema del complemento comprende más de 30 proteínas séricas y de superficie celular las cuales cuando son activadas contribuyen a la defensa del huésped al realizar sus funciones de quimiotaxis, opsonización y acción bactericida (este último a través de la formación del complejo de ataque de membrana). Las tres vías de activación del complemento descritas: a) La vía clásica es activada por anticuerpos que se unen a un antígeno y por las proteínas de fase aguda; b) La vía alternativa es activada continuamente en bajos niveles pero sólo es amplificada sobre superficies extrañas debido a la ausencia de inhibidores presentes en las células del microbio; c) La vía de la lectina es activada por reconocimiento de la lectina ligadora

de manosa que se une a los carbohidratos sobre la superficie microbiana¹⁴.

La importancia del complemento en la defensa del huésped contra el *S. pneumoniae* es corroborado por las severas infecciones sufridas cuando existen defectos congénitos de este sistema. De este modo, cuando existen defectos de la fracción C₃, que es la vía común de las tres vías de activación del complemento, se producen infecciones neumocócicas recurrentes a lo largo de la vida. Este hecho se ve reproducido en el laboratorio a través de estudios experimentales en modelo murino, donde se aprecia que la vía clásica del complemento es la más importante en la protección contra la infección neumocócica. Anticuerpos naturales y las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva y el amiloide sérico han sido descritos como importantes en la activación de la vía clásica durante la infección neumocócica. La vía alternativa también contribuiría, pero su rol en la defensa contra el neumococo sería menor^{14,15}.

En este sentido la acción protectora de la vacuna, al estimular la producción de anticuerpos específicos contra algunos serotipos del microorganismo facilitaría la activación del complemento por la vía clásica facilitando el depósito de complemento sobre la superficie bacteriana¹⁶. Sin embargo, el *S. pneumoniae* ha desarrollado diversos mecanismos de evasión a la acción del complemento. La cápsula del neumococo contribuye a evitar la opsonización y fagocitosis mediante diferentes mecanismos, como la disminución de la activación de la vía clásica por alteración de la unión de la proteína C reactiva e IgG a la superficie bacteriana y por reducción de la activación de la vía alternativa por mecanismos que permanecen poco claros. Como resultado de estos efectos combinados la cápsula neumocócica impide la fagocitosis por los receptores Fcγ. Además, la cápsula evitaría el atrapamiento en el mucus y la trampa de los neutrófilos extracelulares. Otros mecanismos de evasión están dados por la proteína de superficie neumocócica PspC que recluta factor H a la superficie bacteriana, que es un regulador negativo de la vía alternativa y las proteínas de superficie como PspA, neuraminidasa A, β-galactosidasa y N-acetilglucosaminidasa que actúan reduciendo el depósito de complemento sobre la superficie bacteriana^{9,14}.

Receptores para el reconocimiento del *S. pneumoniae*

Un prerrequisito para el inicio de la respuesta inmune es el reconocimiento de los microorganismos

patógenos por el sistema inmune del huésped. El epitelio bronquial y alveolar actúan como una barrea mecánica y un sistema de vigilancia contra los patógenos respiratorios¹⁷.

El primer reconocimiento de los patógenos invasores como el neumococo por el huésped es mediado por los llamados receptores de reconocimiento de patrón (PRRs por siglas en inglés) que son parte de la inmunidad innata. Se han identificado diferentes clases de PRRs siendo los más importantes para el reconocimiento de este microorganismo los receptores tipo *Toll*, receptores tipo NOD, receptores basurero y los sensores de DNA citosólico. Estos receptores son activados por moléculas microbianas conservadas (los llamados patrones moleculares asociados a microbios, llamados PAMPs, por las siglas en inglés), factores de virulencia bacteriana, además de moléculas endógenas liberadas después de daño tisular (los llamados patrones moleculares asociados a daño, DAMPs por siglas en inglés). Posterior al reconocimiento de los PRRs por el germen se produce la transducción de señales y estimulación de los factores de transcripción NF-κB y/o IRF3/7 y consecuentemente la producción de mediadores inflamatorios como TNF-α, IL-1β (vía formación y activación de inflamomas), IL-6, IFNα/β, entre otros. Las principales acciones producidas por estas citoquinas son estimular células inmunes y no inmunes, activar la respuesta de fase aguda, reclutar neutrófilos y macrófagos y controlar la inmunidad adaptativa^{1,18} (Figura 1).

Receptores tipo *Toll*

La familia de los receptores *Toll* está constituida por diez receptores identificados hasta la fecha en seres humanos. Los tipos 1, 2, 4, 5 y 6 están localizados en la membrana de la superficie celular, mientras que los tipos 3, 7, 8 y 9 están localizados en endosomas. Estos receptores diferencialmente engranan las cuatro moléculas adaptadoras, MyD88, TRIF, MAL y TRAM, las cuales gatillan vías de señal que conducen a la activación de los factores de transcripción NF-κB y/o IRF3/7¹.

Los componentes de la pared celular neumocócica como el ácido lipoteicoico y lipoproteínas son reconocidos por el receptor tipo 2 siendo el principal receptor involucrado en su reconocimiento. Alternativamente, el receptor tipo 4 reconocería la neumolisina neumocócica. A nivel endosómico el receptor tipo 9 detecta DNA neumocócico¹.

En estudios en modelo murino se ha visto que animales de experimentación que carecen de es-

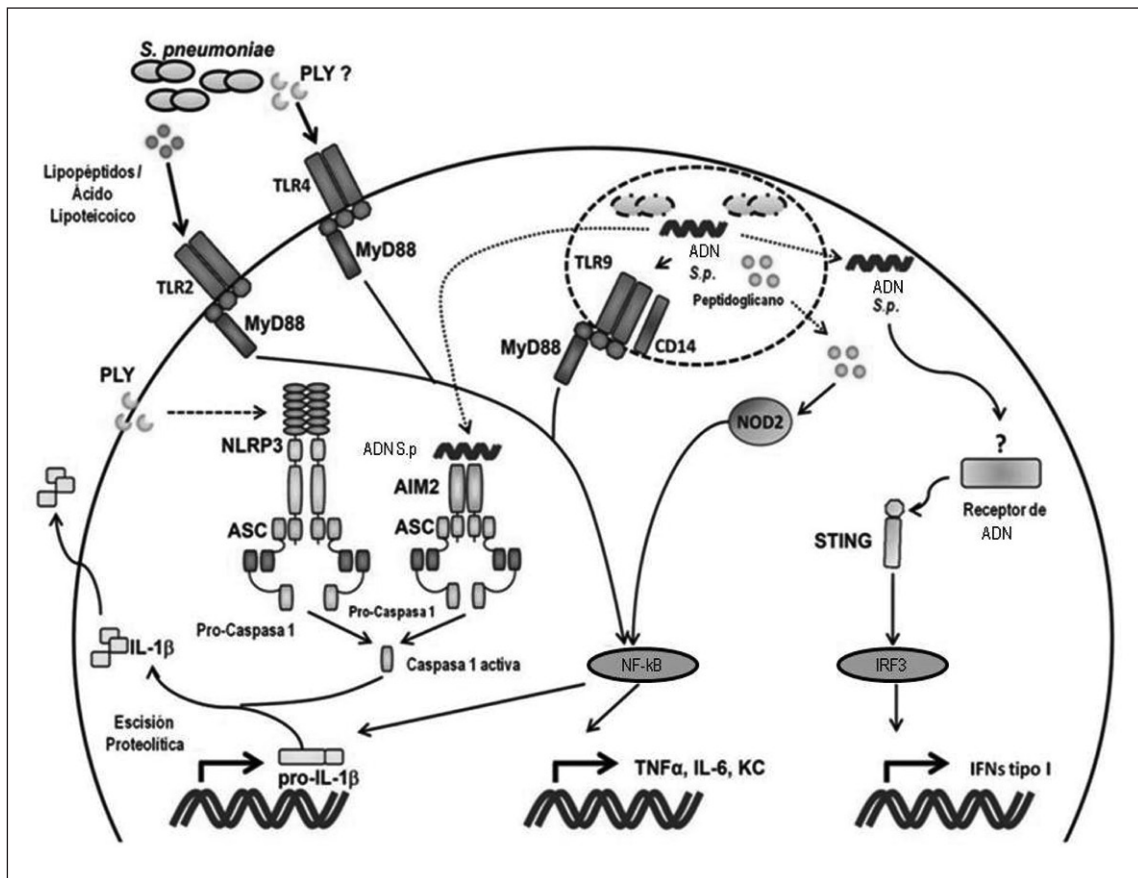


Figura 1. Reconocimiento del *Streptococcus pneumoniae* por receptores de membrana celular (TLR2 y TLR4), intracelular (TLR9) y citosólico (NOD2). Las diferentes vías de transducción convergen en los factores de transcripción NFκB e IRF3 para producir pro IL-1β, TNF-β, IL-6 y KC e Interferon tipo I respectivamente. La pro IL-1β debe realizar una escisión proteolítica mediante vía Caspasa 1 para producir la IL-1β activa (modificado de referencia 1. Para detalles revisar texto y glosario).

tos receptores son más susceptibles, en términos de morbimortalidad, a la infección neumocócica¹⁹ y además se ha demostrado que los ratones más viejos tienen menores niveles de proteínas de los receptores *Toll* tipo 1, 2 y 4 comparados con ratones jóvenes y consistente con esta disminución muestran una reducción en la activación de NF-κB y producción de citoquinas proinflamatorias en un modelo de infección neumocócica, siendo por ello más susceptibles a desarrollar neumonía neumocócica^{20,21}.

Reconocimiento por receptores similares a lecitina del tipo C

Los receptores similares a la lecitina del tipo C son expresados por macrófagos y se unen a polisacáridos capsulares de diferentes serotipos promoviendo su ingesta. Además estos receptores activan la vía clásica del complemento por unión a C1q y promueven el depósito del complemento

sobre el neumococo unido a este receptor. La ausencia de estos receptores en modelo murino ha demostrado una mayor susceptibilidad a infecciones pulmonares neumocócicas^{14,22}.

Receptores basureros

Los receptores basureros representan una extensa y diversa familia de glucoproteínas de superficie expresadas predominantemente en macrófagos, células dendríticas y células endoteliales. Su función como PRR es fundamental actuando como receptor de fagocitosis no opsonica de microbios. Los tipos de estos receptores SR-A y MARCO se unen al *S. pneumoniae* y en estudios en modelo murino los animales que carecen de estos receptores son más susceptibles a desarrollar neumonía neumocócica. Además, el *down-regulation* de MARCO posterior a la infección por influenza ha sido implicado en la severidad de la infección neumocócica secundaria^{14,23,24}.

Receptores tipo NOD

La familia de los receptores tipo NODs consisten en 22 proteínas en seres humanos que actúan en el citosol para reconocer y responder a productos microbianos. De estos receptores, NOD tipo 2 es activado por peptidoglicanos de todas las bacterias incluido el *S. pneumoniae*. Otros receptores de este tipo importante en relación a esta bacteria son los llamados NLRP1, NLRP3 y NLRC4 que forman un complejo proteico llamado inflamasoma que regula la escisión de la forma inactiva de IL-1 β (pro IL-1 β) a su forma activa tras ser estimulados por PAMPs y DAMPs citosólicos¹ (Figura 1).

Receptores o sensores de DNA bacteriano a nivel citosólico

Diferentes sensores citosólicos de DNA han sido identificados, incluyendo DAI/ZBP1, AIM2, RNA polimerasa III, LRRFIP1, IFI16, DHX9, DHX36 y DDX41. Mientras AIM2 regula la actividad de la Caspasa 1 por participar en la formación del inflamasoma y DHX9 regula la expresión del gen de NF- κ B, la mayoría de los otros receptores estimulan la producción de IFN tipo I dependientes de IRF3/7^{1,25}.

En el caso de la infección por neumococo, este es reconocido por sensores citosólicos de DNA, se produce la señal de transmisión vía el adaptador STING que estimula al factor de transcripción IRF3 para mediar la producción de IFN tipo I con lo que se regula la producción de varios mediadores inflamatorios. Cabe destacar que la respuesta de IFN tipo I se ha asociado generalmente a la defensa antiviral, pero que en los últimos años el conocimiento de su papel en la defensa antibacteriana ha aumentado notablemente^{1,26} (Figura 1).

Señales de transducción

Las cuatro moléculas adaptadoras principales, MyD88, TRIF, MAL y TRAM asociados a los receptores *Toll* son fundamentales en la transducción de señales en infecciones neumocócicas. De esta manera, su papel queda demostrado en estudios realizados en ratones *knock-out* para el o los genes que estimulan la producción de estos adaptadores presentando una mayor susceptibilidad a la infección neumocócica^{1,14,27}.

Factores de transcripción

Las señales de transducción convergen en los factores de transcripción NF κ B e IRF3. En células no estimuladas, el factor de transcripción

NF κ B es inhibido de unirse a DNA debido a su asociación con la familia de proteínas inhibidoras de NF κ B (I κ B), la fosforilación de estos inhibidores por el complejo kinasa I κ B lleva últimamente a su degradación y liberación de NF κ B la cual es entonces capaz de inducir la transcripción génica. El NF κ B es esencial para la expresión de citoquinas, reclutamiento de neutrófilos y muerte bacteriana en neumonía neumocócica. Dos proteínas NF κ B (RelA y p50) translocan al núcleo en respuesta a estímulo neumocócico. RelA es esencial para la transcripción de quimioquinas y moléculas de adhesión que median el reclutamiento de neutrófilos. En contraste, p50 limita la expresión de estas y otros genes que median acciones proinflamatorias. De esta manera el resultado de una neumonía neumocócica dependerá del balance de estas dos proteínas NF κ B con acciones opuestas sobre la expresión de genes^{11,28}.

Proteínas del surfactante

Las proteínas del surfactante SP-A y SP-D juegan un rol en la defensa del huésped contra la infección por su unión y opsonización de los microbios y por modulación de la respuesta inmune. En la infección neumocócica, ratones que carecen de SP-D son más susceptibles a la infección, mientras que SP-A promueve la fagocitosis *in vitro*^{14,29}.

Trampas extracelulares de neutrófilos

La NETs atrapa y mata microorganismos patógenos en el ambiente extracelular. NETs consiste en DNA extruido unido a componentes antimicrobianos como elastasa, lactoferrina y mieloperoxidasa. El *S. pneumoniae* es relativamente resistente a la muerte mediada por NETs debido a la D-alanilación del ácido lipoteicoico. Esto ocasiona una carga positiva en la superficie bacteriana, lo cual genera repulsión electroquímica contra los péptidos antimicrobianos en la NETs. Además el microorganismo produce una endonucleasa extracelular llamada EndA, lo cual facilita el escape del germen de esta trampa. Debido a estas estrategias de evasión es probable que el atrapamiento por NETs impida la diseminación bacteriana sólo transitoriamente^{14,30}.

Interleuquinas

Una variedad de interleuquinas incluyendo IL-6, IL-12, IL-17 e IL-18 han demostrado ser importantes en la respuesta innata del neumococo. Sin embargo, el efecto superpuesto de TNF- α e

IL-1 es de importancia central durante las etapas precoces de la infección, siendo responsables de aumentar la expresión de citoquinas, reclutamiento de neutrófilos y la muerte bacteriana resultante vía activación de NF κ B ReIA¹⁴. La IL-1 es importante en el reclutamiento de neutrófilos durante la infección neumocócica³¹. La importancia de TNF- α durante la infección neumocócica es sostenida por diferentes estudios experimentales que muestran que la delección o neutralización de TNF- α es perjudicial y por el hallazgo de que los pacientes tratados con anti- TNF- α muestran un elevado riesgo de enfermedad neumocócica invasiva³². Sin bien es conocido el efecto protector de TNF, valores elevados tienen efecto contrario. Un estudio realizado en una cohorte de 3.075 sujetos de 70 a 79 años, seguidos durante 6,5 años, demostró que niveles sanguíneos elevados y preexistentes de TNF e IL-6, aumentaban significativamente el riesgo de Neumonía adquirida en la comunidad que requería hospitalización, siempre que se asociaran con co-morbilidades, especialmente una reducción de 50% en VEF₁³³.

Comentarios finales

La respuesta inmune innata al *S. pneumoniae* abarca una serie de complejos mecanismos que tienen como objetivo evitar una potencial infección por este patógeno. Dentro de estos mecanismos destacan la actividad de las células de la inmunidad innata, el reconocimiento del microorganismo por receptores de membrana celular e intracelular, factores de transcripción, inflammasoma, interleuquinas con actividad proinflamatoria, y respuesta de interferon, entre otros. De la indemnidad y buen funcionamiento de este sistema depende tanto la defensa precoz como el allanamiento del camino para que la defensa específica pueda lograr el objetivo de defensa contra este patógeno de manera más efectiva y duradera.

Bibliografía

- 1.- KOPPE U, SUTTON N, OPITZ B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell Microbiol* 2012; 14: 460-6.
- 2.- SEYOUM B, YANO M, PIROFSKI L A. The innate immune response to *Streptococcus pneumoniae* in the lung depends on serotype and host response. *Vaccine* 2011; 29: 8002-11.
- 3.- O'BRIEN K L, WOLFSON L J, WATT J P, HENKLE E, DELORIA-KNOLL M, MCCALL N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893-902.
- 4.- LAGOS R, MUÑOZ A, SAN MARTÍN O, MALDONADO A, HORMAZABAL J, BLACKWELDER W, et al. Age- and serotype-specific pediatric invasive pneumococcal disease: insights from systematic surveillance in Santiago, Chile, 1994-2007. *J Infect Dis* 2008; 198: 1809-17.
- 5.- SALDÍAS F, VIVIANI P, PULGAR D, VALENZUELA F, PAREDES S, DÍAZ O. Factores pronósticos, evolución y mortalidad en el adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía neumocócica adquirida en la comunidad. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1545-52.
- 6.- ABARCA K, VERGARA R, TASSARA E, IBÁÑEZ I, GARCÍA C, POTIN M. Infección neumocócica invasora y neumonía consolidante en lactantes: Un año de vigilancia en tres centros hospitalarios chilenos. *Rev Chil Infect* 2008; 25: 97-103.
- 7.- AGUILERA C, GONZÁLEZ G, BELLO H, MELLA S, BLAMEY R, CHABOUTY H, et al. Susceptibilidad antimicrobiana, serotipos capsulares y relación clonal entre cepas invasoras de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de pacientes adultos de la Región del Bío-Bío, Chile. Período 2005-2006. *Rev Chil Infect* 2010; 27: 392-7.
- 8.- WARTHA F, BEITER K, ALBIGER B, FERNEBRO J, ZYCHLINSKY A, NORMARK S, et al. Capsule and D-alanylated lipoteichoic acids protect *Streptococcus pneumoniae* against neutrophil extracellular traps. *Cell Microbiol* 2007; 9: 1162-71.
- 9.- HYAMS C, CAMBERLEIN E, COHEN J M, BAX K, BROWN J S. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect Immun* 2010; 78: 704-15.
- 10.- MITCHELL A M, MITCHELL T J. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 411-8.
- 11.- Calbo E, Garau J. Of mice and men: innate immunity in pneumococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:107-13.
- 12.- YAMAMOTO K, FERRARI J D, CAO Y, RAMIREZ M I, JONES M R, QUINTON L J, et al. Type I alveolar epithelial cells mount innate immune responses during pneumococcal pneumonia. *J Immunol* 2012; 189: 2450-9.
- 13.- KIRBY A C, RAYNES J G, KAYE P M. The role played by tumor necrosis factor during localized and systemic infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2005; 191: 1538-47.
- 14.- PATERSON G K, ORIHUELA C J. Pneumococci: immunology of the innate host response. *Respirology* 2010;15: 1057-63.
- 15.- BROWN J S, HUSSELL T, GILLILAND S M, HOLDEN D W, PATON J C, EHRENSTEIN M R, et al. The

- classical pathway is the dominant complement pathway required for immunity to *Streptococcus pneumoniae* in mice. PNAS 2002; 99: 16969-74.
- 16.- SANTAMARIA R, GOULART C, PERCIANI C T, BARAZZONE G C, CARVALHO R, GONÇALVES V M, et al. Humoral immune response of a pneumococcal conjugate vaccine: capsular polysaccharide serotype 14-Lysine modified PspA. Vaccine 2011; 29: 8689-95.
 - 17.- HIPPENSTEIL S, OPITZ B, SCHMECK B, SUTTORP N. Lung epithelium as a sentinel and effector system in pneumonia-molecular mechanisms of pathogen recognition and signal transduction. Respir Res 2006; 7:97.
 - 18.- OPITZ B, VAN LAAK V, EITEL J, SUTTORP N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. Am J Resp Crit Care Med 2010; 181: 1294-309.
 - 19.- ALBIGER B, DAHLBERG S, SANDGREN A, WARTH A F, BEITER K, KATSURAGI H, et al. Toll-like receptor 9 acts at an early stage in host defence against pneumococcal infection. Cell Microbiol 2007; 9: 633-44.
 - 20.- HINOJOSA E, BOYD A R, ORIHUELA C J. Age-associated inflammation and toll-like receptor dysfunction prime the lungs for pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 2009; 200: 546-54.
 - 21.- BOYD A R, SHIVSHANKAR P, JIANG S, BERTON M T, ORIHUELA C J. Age-related defects in TLR2 signaling diminish the cytokine response by alveolar macrophages during murine pneumococcal pneumonia. Exp Gerontol 2012; 47 (7): 507-18.
 - 22.- LANOUE A, CLATWORTHY M R, SMITH P, GREEN S, TOWNSEND M J, JOLIN H, et al. SIGN-R1 contributes to protection against lethal pneumococcal infection in mice. J Exp Med 2004; 200: 1383-93.
 - 23.- ARREDOUANI M, YANG Z P, IMRICH A, NING Y Y, QIN G Z, KOBZIK L. The macrophage scavenger receptor SR-A I/II and lung defense against pneumococci and particles. Am J Respir Cell Mol Biol 2006; 35: 474-8.
 - 24.- ARREDOUANI M, YANG Z P, NING Y Y, QIN G Z, SOININEN R, TRYGGVASON K, et al. The scavenger receptor MARCO is required for lung defense against pneumococcal pneumonia and inhaled particles. J Exp Med 2004; 200: 267-72.
 - 25.- BARBER G N. Cytoplasmic DNA innate immune pathways. Immune Rev 2011; 243: 99-108.
 - 26.- KOPPE U, HOGNER K, DOEHN J, MULLER H C, WITZENRATH M, GUTBIER B, et al. Streptococcus pneumonia stimulates a STING and IRF3 dependent type I Interferon production in macrophages, wich regulate RANTES production in macrophages, co-cultured alveolar epithelial cells, and mouse lungs. J Immunol 2012; 188: 811-7.
 - 27.- O'NEILL L A , BOWIE A G. The family of five: TIR domain containing adaptors in Toll-like receptor signaling. Nat Rev Immunol 2007; 7: 353-64.
 - 28.- QUINTON L J, JONES M R, SIMMS B T, KOGAN M S, ROBSON B E, SKERRETT S J, et al. Functions and regulation of NF-kappaB RelA during pneumococcal pneumonia. J Immunol 2007; 178: 1896-903.
 - 29.- CROUCH E, WRIGTH J R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense. Annu Rev Physiol 2001;63: 521-54.
 - 30.- WARTH A F, BEITER K, NORMARK S, HENRIQUES-NORMARK B. Neutrophil extracellular traps: casting the NET over pathogenesis. Curr Opin Microbiol 2007; 10: 52-6.
 - 31.- MARRIOTT H M, GASCOYNE K A, GOWDA R, GEARY I, NICKLIN M J, IANNELLI F, et al. Interleukin-1 β regulates CXCL8 release and influences disease outcome in response to *Streptococcus pneumoniae*, defining intercellular cooperation between pulmonary epithelial cells and macrophages. Infect Immun 2012; 80: 1140-9.
 - 32.- COLOMBEL J F, LOFTUS E V, TREMAINE W J, EGAN L J, HARMSSEN W S, SCHLECK C D, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. Gastroenterology 2004; 126: 19-31.
 - 33.- YENDE S, TUOMANEN E I, WUNDERINK R, KANAYA A, NEWMAN AB, HARRIS T, et al. Pre-infection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1440-6.

Correspondencia a:
 Dr. Guillermo Zepeda F.
 Programa de Enfermedades Respiratorias Pediátricas
 de la Universidad de Chile.
 Magister en Educación en Ciencias de la Salud,
 Universidad de Chile.
 E-mail: gezepeda@med.uchile.cl