



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Revisión

Un sistema inmune en guardia frente al neumococo



Cristina Ruiz-Ruiz^{a,*} y Esther Redondo Margüello^b

^aEquipo Médico Vacunas Pfizer, Madrid, España

^bVacunación y Salud Internacional, Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de abril de 2024

Aceptado el 4 de junio de 2024

Palabras clave:

Neumococo

Vacunación antineumocócica

Sistema inmune

Colonización nasofaríngea

Keywords:

Pneumococcus

Pneumococcal vaccination

Immune system

Nasopharyngeal colonization

RESUMEN

El neumococo es un común colonizador de la nasofaringe humana. Sin embargo, en ocasiones puede causar enfermedades no invasivas como otitis o neumonías, que pueden progresar a formas invasivas de la enfermedad como neumonías bacteriémicas, meningitis o sepsis. Esta bacteria es capaz de establecerse en la nasofaringe mediante diversos mecanismos, que incluyen la evasión del sistema inmune del huésped. Además, ciertos factores como la coinfección con virus favorecen la colonización, así como la capacidad del neumococo para causar enfermedades. Por otro lado, nuestro sistema inmune responde a la colonización y a la infección por neumococo por medio de las respuestas innata y adaptativa, las cuales pueden ser estimuladas mediante vacunas antineumocócicas. En este artículo se revisan brevemente los mecanismos de infección del neumococo y la manera en la que nuestro sistema inmune se defiende de este, así como la respuesta que se produce tras la vacunación y su impacto en la prevención de la enfermedad neumocócica.

© 2024 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

An immune system fighting against pneumococcus

ABSTRACT

Pneumococcus is a common colonizer of the human nasopharynx. However, it can also cause human diseases such as otitis or pneumonia, which may progress into invasive forms such as bacteremic pneumonia, meningitis or sepsis. This bacterium reaches and establishes itself in the nasopharynx through different mechanisms, which include evasion of the host immune system. Moreover, certain factors such as the coinfection with viruses favor colonization, as well as the ability of pneumococcus to cause diseases. Our immune system responds to pneumococcal colonization and infection through the innate and adaptive responses, which can be stimulated by pneumococcal vaccines. In the following article, we will briefly review the mechanisms of pneumococcal infection and how our immune system responds to it; as well as the immune response generated after vaccination and its impact on the prevention of pneumococcal disease.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristina.ruiz@pfizer.com (C. Ruiz-Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2024.06.003>

1576-9887/© 2024 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las infecciones respiratorias representan un gran reto a nivel de la salud pública y, pese a que la mayoría son enfermedades inmunoprevenibles, los fallecimientos por esta causa siguen encontrándose entre los más frecuentes en España. Concretamente, la neumonía es la enfermedad respiratoria más relevante en cuanto a número de muertes en España (a excepción de las muertes por COVID-19), habiendo aumentado en un 28,6% en el último año en nuestro país¹.

El principal patógeno causante de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), también llamado neumococo^{2,3}. Esta bacteria está presente de forma natural, sin causar enfermedad, en la nasofaringe de niños y adultos⁴. Sin embargo, para entender los mecanismos que desencadenan formas clínicas no invasivas como neumonías u otitis, o formas invasivas de enfermedad neumocócica (neumonía bacteriémica, meningitis, sepsis, etc.), es importante conocer la patogenia de la bacteria y la respuesta inmune generada tras la infección de forma natural o tras la vacunación.

Desarrollo del tema

El neumococo como colonizador

La colonización nasofaríngea es el principal medio de transmisión del neumococo, así como su puerta de entrada a la infección invasiva. Durante el proceso de colonización, el neumococo debe enfrentarse a las defensas (físicas e inmunológicas) del huésped, así como a la competición con otros organismos colonizadores⁵. Como parte de las barreras físicas, la primera línea de defensa que encuentra el neumococo es la interacción con el moco, que contiene péptidos antimicrobianos e inmunoglobulinas. El neumococo logra superar esta barrera gracias a su polisacárido capsular que, al estar cargado negativamente, repele los mucopolisacáridos presentes en el moco. Además, mediante la acción de diversos factores de virulencia como enzimas metaloproteinasas, es capaz de eliminar las inmunoglobulinas IgA presentes en el moco y de evitar la activación del sistema del complemento⁵.

De este modo, *S. pneumoniae* puede llegar a acceder a la segunda barrera física; las células epiteliales de la mucosa donde se establece como colonizador. El neumococo se une a las células de la mucosa con diversos componentes de su superficie, cuya expresión se incrementa en respuesta a estímulos proinflamatorios por parte del huésped⁶. Además, esta bacteria puede alterar su fenotipo a través de un proceso llamado cambio de fase, en el que cambia de un fenotipo «opaco» con alta expresión de polisacárido capsular a un fenotipo «transparente», con reducción de la expresión de la cápsula, que facilita la colonización de la nasofaringe⁶⁻⁸. Por otro lado, la presencia de infecciones víricas previas favorece el ambiente proinflamatorio en la nasofaringe y facilita de este modo la colonización por parte del neumococo. En este sentido, diversos estudios han demostrado que la interacción

del neumococo en la nasofaringe con distintos virus favorece tanto la infección vírica como la colonización y la infección invasiva por neumococo⁹⁻¹⁴. Recientemente, Dagan et al. observaron que existe una relación entre la infección por virus respiratorio sincitial y la posterior enfermedad neumocócica⁹, relación también observada previamente en el caso de la gripe^{12,13}. Inversamente, también la infección por neumococo se ha asociado con una respuesta inmune disminuida frente a distintos virus, como el SARS-CoV-2¹⁰ o el virus de la gripe¹¹. De este modo, la coinfección virus-bacteria podría explicar el repunte de casos de enfermedad neumocócica invasiva observado en España tras la pandemia de COVID-19, coincidiendo con el aumento de circulación de virus respiratorios¹⁵⁻¹⁷.

Por otro lado, el sistema inmune del huésped se activa para conseguir evitar la colonización, reclutando numerosos componentes del sistema inmune innato y adaptativo. En concreto, los linfocitos Th17 parecen estar especialmente involucrados en el control de la colonización por *S. pneumoniae*, dado que median el reclutamiento de neutrófilos, importante mecanismo de defensa frente a bacterias extracelulares, estimulan la capacidad fagocítica de los macrófagos y la producción de sustancias antimicrobianas¹⁸⁻²⁰.

La introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV) en el calendario infantil se ha asociado con una importante disminución de la enfermedad neumocócica en todos los grupos de edad de la población española, observándose una protección de grupo^{21,22}. Esta protección se debe en gran medida al efecto que tienen las PCV sobre la colonización nasofaríngea, que hace que disminuya la transmisión de la bacteria. Estas vacunas estimulan la producción de células B de memoria, que tras su diferenciación en células plasmáticas producen inmunoglobulinas IgG en las mucosas que van a favorecer la opsonofagocitosis de la bacteria; estando ambos elementos relacionados con la protección frente a la colonización^{23,24}. Los niveles de IgA tras la vacunación con PCV no han demostrado una correlación clara con la disminución de la colonización nasofaríngea, probablemente debido a la degradación enzimática de esta inmunoglobulina por parte del neumococo, como se comentó anteriormente^{6,24}.

El neumococo como patógeno

S. pneumoniae es un colonizador natural de la nasofaringe humana. Sin embargo, distintos factores pueden favorecer su penetración localizada a distintos órganos del huésped para causar enfermedades no invasivas como otitis o neumonías, así como la progresión a una enfermedad invasiva como neumonía bacteriémica, meningitis o sepsis. El ambiente proinflamatorio y el daño en el epitelio respiratorio causado por las infecciones víricas previas que aumentan la densidad de colonización son algunos de los factores que favorecen la invasividad del neumococo^{5,6,14}. Asimismo, el polisacárido capsular que rodea a la bacteria tiene un papel fundamental en su capacidad para causar enfermedad. Se ha demostrado que el neumococo es capaz de incrementar los niveles de expresión de su cápsula polisacáridica para generar un fenotipo más virulento (fenotipo «opaco»), en el que esconde

la superficie bacteriana a componentes del sistema inmune como anticuerpos o al sistema del complemento, dificultando la opsonofagocitosis por parte de fagocitos^{5,6,25}.

Los mecanismos de defensa del sistema inmune varían según el sitio en el que el neumococo cause la enfermedad, e involucran a numerosos componentes del sistema inmune innato y adaptativo⁵. En el caso de las enfermedades invasivas, las inmunoglobulinas o anticuerpos frente a las proteínas de la membrana bacteriana y frente al polisacárido capsular son especialmente relevantes debido a la rápida progresión de estas formas de enfermedad tras la infección²⁶. Los mecanismos involucrados en la eliminación bacteriana son numerosos e incluyen la neutralización bacteriana, la estimulación de la opsonofagocitosis del neumococo por parte de los fagocitos, así como la eliminación bacteriana por parte de las células *Natural Killer* y la activación del sistema del complemento²⁰. En el caso de enfermedades no invasivas, como la otitis o la neumonía, que se presentan en zonas mixtas con componente mucosal y componente sistémico, tanto los anticuerpos como los linfocitos Th17 han demostrado jugar un papel relevante en la prevención de estas, similar al que presentarían en la nasofaringe previniendo la colonización^{18,19}.

La implementación de programas de vacunación antineumocócica conjugada infantil ha tenido un gran impacto sobre la enfermedad, tanto en sus formas invasivas como en formas no invasivas²⁷. Esto se debe a la respuesta inmune que las PCV desencadenan en los individuos vacunados; estas vacunas estimulan tanto la respuesta inmune humoral como la respuesta celular²⁸. En cuanto a la respuesta humoral, las vacunas conjugadas generan en mayor medida anticuerpos del tipo IgG, especialmente relevantes para la prevención de la enfermedad neumocócica¹⁸. Sin embargo, a la hora de evaluar la inmunogenicidad de las PCV, la medición cuantitativa de producción de IgG mediante la técnica ELISA (del inglés, *enzyme-linked immunosorbent assay*) no es el único parámetro a tener en cuenta, sino también la capacidad que tienen los anticuerpos producidos de neutralizar al neumococo, activar el sistema del complemento y de estimular la opsonofagocitosis por parte de los fagocitos^{26,29}. En este sentido, distintos estudios indican que no hay una correlación directa entre los títulos de IgG y la prevención de la enfermedad neumocócica²⁹⁻³¹. No obstante, la prevención sí parece estar relacionada con la producción de anticuerpos opsonofagocíticos. Estos se miden mediante la técnica OPA (por sus siglas en inglés, *opsonophagocytic assay*), que evalúa su funcionalidad de los anticuerpos *in vitro* al imitar el mecanismo de activación del complemento y la opsonofagocitosis por parte de los fagocitos que se produce *in vivo*²⁹. Un ejemplo de esta correlación se vio durante la aprobación de PCV13; esta vacuna tuvo una respuesta menor de anticuerpos IgG medida por ELISA que PCV7 para los serotipos 6B y 9V, pero tuvo una respuesta similar de anticuerpos opsonofagocíticos. A pesar de presentar una respuesta más baja de IgG, se observó que PCV13 conservó la efectividad frente a 6B y 9V, demostrando una mayor asociación de esta con los anticuerpos opsonofagocíticos^{29,32-34}.

En cuanto a la respuesta celular, se ha observado que tras la vacunación con PCV se generan células T y B efectoras, además de células de memoria que van a permitir el mantenimiento de la protección en el tiempo²⁸. Pese a que la cuantificación y caracterización de células B y T de memoria

no es una técnica fácilmente estandarizable y por tanto no se estudia de manera rutinaria en la actualidad para la aprobación de nuevas PCV, existen mediciones indirectas de la respuesta de memoria generada por estas vacunas. Algunos estudios, e incluso la Organización Mundial de la Salud (OMS), sugieren que un posible indicador de la presencia de una respuesta inmune de memoria es la observación de un aumento de los títulos de anticuerpos IgG y/o opsonofagocíticos entre la primovacunación y la dosis de refuerzo (conocido como efecto *booster*)^{35,36}, que indirectamente apunta a una protección más extendida en el tiempo y a una disminución de la colonización nasofaríngea^{23,24}.

Conclusión

S. pneumoniae es una bacteria que produce una enfermedad compleja en los humanos. Como respuesta, nuestro sistema inmune se defiende mediante una gran variedad de elementos, cuya relevancia varía dependiendo de la zona del organismo en la que se encuentre infección bacteriana. Las vacunas antineumocócicas conjugadas, desarrolladas hace más de 2 décadas para prevenir la enfermedad neumocócica causada por serotipos prevalentes y relevantes epidemiológicamente, han tenido un gran impacto en la disminución de la enfermedad debido a la compleja respuesta inmune que desencadenan. Pese a que diversos componentes del sistema inmune como la producción de IgG o la producción de anticuerpos opsonofagocíticos se evalúan en la aprobación de nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas, únicamente la producción de IgG es considerada en los objetivos primarios de los ensayos para la aprobación de vacunas pediátricas, lo que simplifica y posiblemente infraestima el alcance de la compleja respuesta inmune generada por estas vacunas. La evaluación de otros componentes como los anticuerpos opsonofagocíticos (utilizados para la aprobación de vacunas para adultos), relacionados con la respuesta funcional de anticuerpos, o el efecto *booster*, medida indirecta de la respuesta de memoria, podrían dar una idea más completa del alcance de la inmunidad y la protección generada por estas vacunas.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran los siguientes intereses financieros/ relaciones personales que pueden considerarse como posibles conflictos de intereses:

Cristina Ruiz Ruiz declara una relación con Pfizer que incluye empleo. Esther Redondo informa de su relación con Pfizer Inc., GSK, Merck Sharp y Dohme, Sanofi Pasteur Inc.,

Seqirus Srl, AstraZeneca Pharmaceuticals LP, que incluye consultoría o asesoramiento y honorarios por ponencias y conferencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estadística INd. Defunciones según la Causa de Muerte 2023 [consultado 27 Jun 2024]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2022.pdf.
2. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia* (Nathan). 2020;12:11.
3. Cillóniz C, Cardozo C, García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp*. 2018;2(1).
4. Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, Ashton L, Virta C, Melegaro A, et al. Antibody responses to nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: a longitudinal household study. *J Infect Dis*. 2005;192(3):387-93.
5. Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: from nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol*. 2019;21(11):e13077.
6. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355-67.
7. Overweg K, Pericone CD, Verhoef GG, Weiser JN, Meiring HD, De Jong AP, et al. Differential protein expression in phenotypic variants of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2000;68(8):4604-10.
8. Kim JO, Romero-Steiner S, Sorensen UB, Blom J, Carvalho M, Barnard S, et al. Relationship between cell surface carbohydrates and intrastrain variation on opsonophagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 1999;67(5):2327-33.
9. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Weinberger DM, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine*. 2023;90:104493.
10. Mitsi E, Reine J, Urban BC, Solorzano C, Nikolaou E, Hyder-Wright AD, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonization associates with impaired adaptive immune responses against SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2022;132(7):e157124.
11. Carniel BF, Marcon F, Rylance J, German EL, Zaidi S, Reine J, et al. Pneumococcal colonization impairs mucosal immune responses to live attenuated influenza vaccine. *JCI Insight*. 2021;6(4):e141088.
12. Glennie S, Gritzfeld JF, Pennington SH, Garner-Jones M, Coombes N, Hopkins MJ, et al. Modulation of nasopharyngeal innate defenses by viral coinfection predisposes individuals to experimental pneumococcal carriage. *Mucosal Immunol*. 2016;9(1):56-67.
13. Jochems SP, Marcon F, Carniel BF, Holloway M, Mitsi E, Smith E, et al. Inflammation induced by influenza virus impairs human innate immune control of pneumococcus. *Nat Immunol*. 2018;19(12):1299-308.
14. Oliva J, Terrier O. Viral and bacterial co-infections in the lungs: dangerous liaisons. *Viruses*. 2021;13(9):1725.
15. Pérez-García C, Sempere J, de Miguel S, Hita S, Úbeda A, Vidal E.J., Llorente J., et al., Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019-2023), *J Infect*. 2024; 106204. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106204>.
16. Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III (III CnDEyCnDMidSC). Informe de Vigilancia de la Infección Respiratoria Aguda en España. Temporada 2020-2021 [consultado 27 Jun 2024]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes_Anuales_IRAs_IRAG/Informe_Vigilancia_IRA_4020-3921_16nov2021.pdf; 2021.
17. Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III (III CnDEyCnDMidSC), Informe SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID-19 y VRS. España, temporada 2021-2022, [consultado 27 Jun 2024]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/INFORMES%20ANUALES/Informe%20SiVIRA%20de%20Vigilancia%20de%20gripe%2c%20COVID-19%20y%20VRS_temporada%202021-22_v14112022.pdf; 2022.
18. Ramos-Sevillano E, Ercoli G, Brown JS. Mechanisms of naturally acquired immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *Front Immunol*. 2019;10:358.
19. Wright AK, Bangert M, Gritzfeld JF, Ferreira DM, Jambo KC, Wright AD, et al. Experimental human pneumococcal carriage augments IL-17A-dependent T-cell defence of the lung. *PLoS Pathog*. 2013;9(3):e1003274.
20. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 7th edition ed. Elsevier; 2012.
21. de Miguel S, Domenech M, Gonzalez-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain from 2009 through 2019 in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3778-e3787.
22. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernandez-Sampelayo T, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172222.
23. Pennington SH, Pojar S, Mitsi E, Gritzfeld JF, Nikolaou E, Solorzano C, et al. Polysaccharide-specific memory B cells predict protection against experimental human pneumococcal carriage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(12):1523-31.
24. Zhang L, Li Z, Wan Z, Kilby A, Kilby JM, Jiang W. Humoral immune responses to *Streptococcus pneumoniae* in the setting of HIV-1 infection. *Vaccine*. 2015;33(36):4430-6.
25. Micoli F, Romano MR, Carboni F, Adamo R, Berti F. Strengths and weaknesses of pneumococcal conjugate vaccines. *Glycoconj J*. 2023;40(2):135-48.
26. Sadarangani M. Protection against invasive infections in children caused by encapsulated bacteria. *Front Immunol*. 2018;9:2674.
27. Dagan R, Van Der Beek BA, Ben-Shimol S, Pilishvili T, Givon-Lavi N. Effectiveness of the 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against vaccine-serotype otitis media. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):650-8.
28. Rappuoli R, De Gregorio E, Costantino P. On the mechanisms of conjugate vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(1):14-6.
29. Song JY, Moseley MA, Burton RL, Nahm MH. Pneumococcal vaccine and opsonic pneumococcal antibody. *J Infect Chemother*. 2013;19(3):412-25.
30. Lee H, Nahm MH, Burton R, Kim KH. Immune response in infants to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-related serotypes 6A and 19A. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(3):376-81.
31. Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, et al. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2013;31(5):845-9.

32. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics*. 2010;126(3):e493–505.
33. van der Linden M, Imohl M, Perniciaro S. Limited indirect effects of an infant pneumococcal vaccination program in an aging population. *PloS One*. 2019;14(8):e0220453.
34. Ben-Shimol S, Regev-Yochay G, Givon-Lavi N, van der Beek BA, Brosh-Nissimov T, Peretz A, et al. Dynamics of invasive pneumococcal disease in Israel in children and adults in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) era: a nationwide prospective surveillance. *Clin Infect Dis*. 2022;74(9):1639–49.
35. Käyhty HM, Nurkka A, Soinen A, Väkeväinen M. The immunological basis for immunization series. Module 12: Pneumococcal vaccines. En: Organization WH, editor. *The Immunological Basis for Immunization Series*. World Health Organization; 2009.
36. Chapman TJ, Pichichero ME, Kaur R. Comparison of pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) cellular immune responses after primary and booster doses of vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;n(12):3201–7.