

# Παθογένεση Σχέσεις παθογόνου-ξενιστή

---

Μαντώ Κυριακού  
Καθηγήτρια  
ΤΕΔΔ, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

# Παθογονικότητα και Μολυσματικότητα

- Μόλυνση: ανάπτυξη μο που κανονικά δεν υπάρχουν στο σώμα του ξενιστή
- Παθογόνο - Ξενιστής
- Παθογονικότητα: ικανότητα του παθογόνου να προκαλέσει νόσο
- Μολυσματικότητα: το μέτρο της παθογονικότητας - η σχετική ικανότητα του παθογόνου να προκαλέσει ασθένεια

# Παθογονικότητα

- ✓ Διαφέρει σημαντικά μεταξύ των παθογόνων
- ✓ Ευκαιριακά παθογόνα και φυσικός μικροβιόκοσμος
- ✓ Διαφορές μεταξύ των ξενιστών ως προς την ευαισθησία ή την αντίσταση στο παθογόνο
- ✓ Δυναμική κατάσταση
- ✓ Εξασθένηση του παθογόνου

# Μολυσματικότητα

Η σχετική ικανότητα ενός παθογόνου μικροοργανισμού να προκαλέσει ασθένεια στον ξενιστή

Μηχανισμοί που αναπτύσσουν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί:

- προσπάθεια εποικισμού των ιστών του ξενιστή (*Streptococcus pneumoniae*)
- πρόκληση διαφόρων βλαβών στον ξενιστή μέσω της παραγωγής των τοξινών (*Clostridium tetani*)

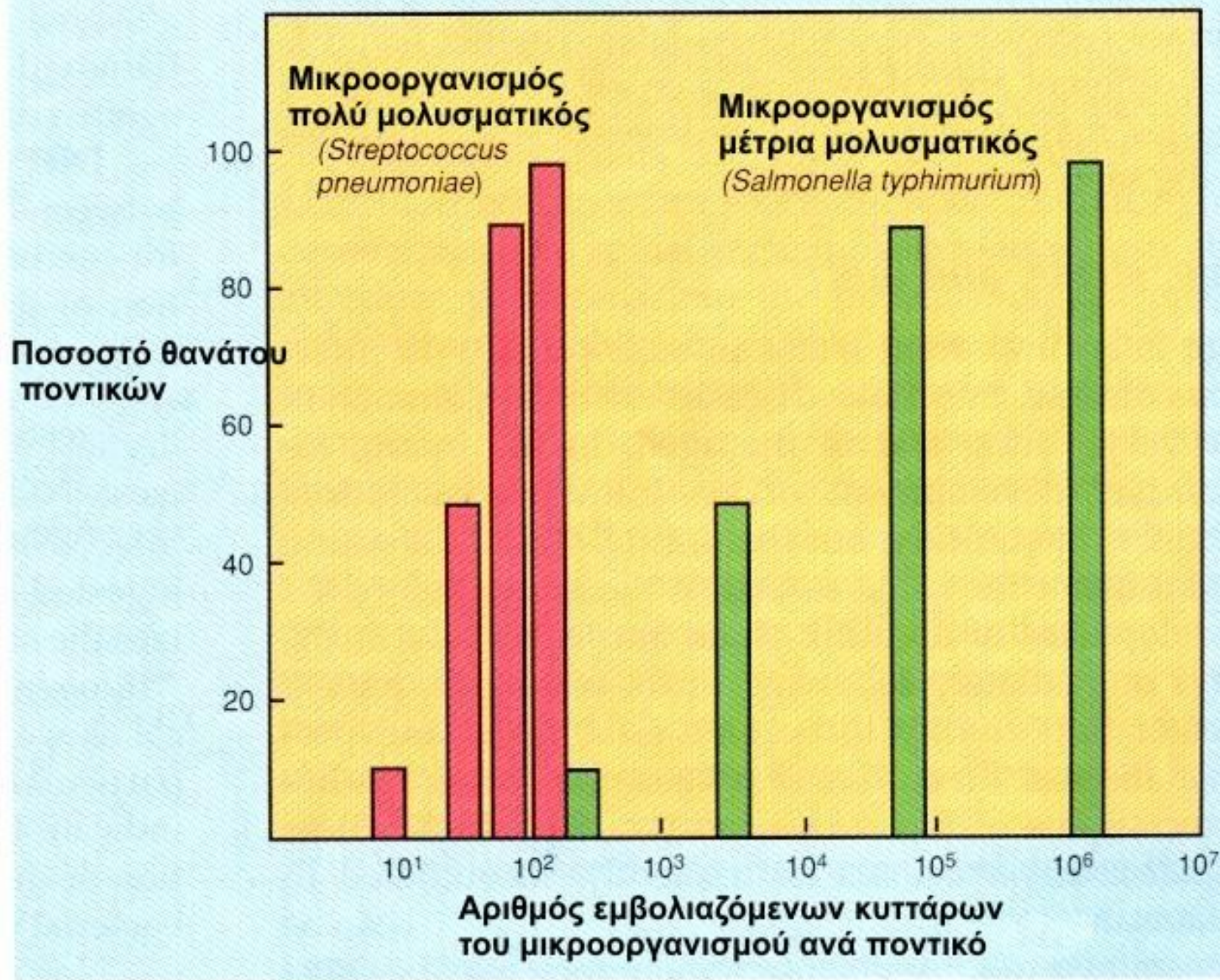
Οι δύο αυτές στρατηγικές είναι μετρήσιμα μεγέθη και μπορεί να ποικίλλουν αρκετά

Οι περισσότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί αντιδρούν κάπου ενδιάμεσα από τα δύο αυτά ακραία παραδείγματα

# Μολυσματικότητα

$LD_{50}$  :αριθμός κυττάρων του παθογόνου που απαιτείται για τον θάνατο του 50% του πληθυσμού των πειραματόζων

Πολύ μολυσματικά παθογόνα στελέχη: μικρή διαφορά στον αριθμό των βακτηριακών κυττάρων που απαιτούνται για τον θάνατο όλου του πληθυσμού των πειραματόζων, από τα κύτταρα που απαιτούνται για τον θάνατο του μισού πληθυσμού.



## Στάδια παθογένεσης

- Είσοδος του παθογόνου μικροοργανισμού στον ξενιστή
- Αποικισμός των ιστών του ξενιστή από το μικροοργανισμό
- Χρήση διαφόρων στρατηγικών από το μικροοργανισμό που οδηγούν στην εμφάνιση μολυσματικότητας

# Είσοδος του παθογόνου στον ξενιστή

## Πύλες εισόδου του παθογόνου:

- δέρμα (πληγές ή αμυχές),
  - βλεννογόνοι ή το εντερικό επιθήλιο,
- δηλαδή επιφάνειες οι οποίες συνήθως εμποδίζουν την είσοδο των μικροοργανισμών στους υπόλοιπους ιστούς

# Φυσική αντίσταση του ξενιστή

- ❑ Δομική ακεραιότητα των ιστών (δέρμα, επιθήλια)
- ❑ Στενές διασυνδέσεις στα επιθηλιακά κύτταρα (φραγμός)
- ❑ Ύπαρξη βλέννης στους βλεννογόνους (ποσότητα)
- ❑ Βλεφαρίδες στα επιθηλιακά κύτταρα-μηχανική εκδίωξη των παθογόνων
- ❑ Ύπαρξη φυσιολογικού μικροβιόκοσμου (ανταγωνισμός για τις θέσεις πρόσδεσης και θρεπτικά)

# Φυσική αντίσταση του ξενιστή

Χημικά μέσα για τον περιορισμό των παθογόνων:

- Έκκριση λιπαρών οξέων στο δέρμα από τους σμηγματογόνους αδένες (πτώση pH)
- Αντιβακτηριακά πεπτίδια (ντεφενσίνες) στο δέρμα, πνεύμονα, έντερο
- Ισχυρή οξύτητα στον στομάχο
- Λυσοζύμη

# Είσοδος του παθογόνου στον ξενιστή

Κρίσιμο σημείο για την εξέλιξη της μόλυνσης:  
προσκόλληση στα επιθηλιακά κύτταρα του  
ξενιστή

Η προσκόλληση παρουσιάζει: εξειδίκευση ιστού  
και εξειδίκευση ξενιστή

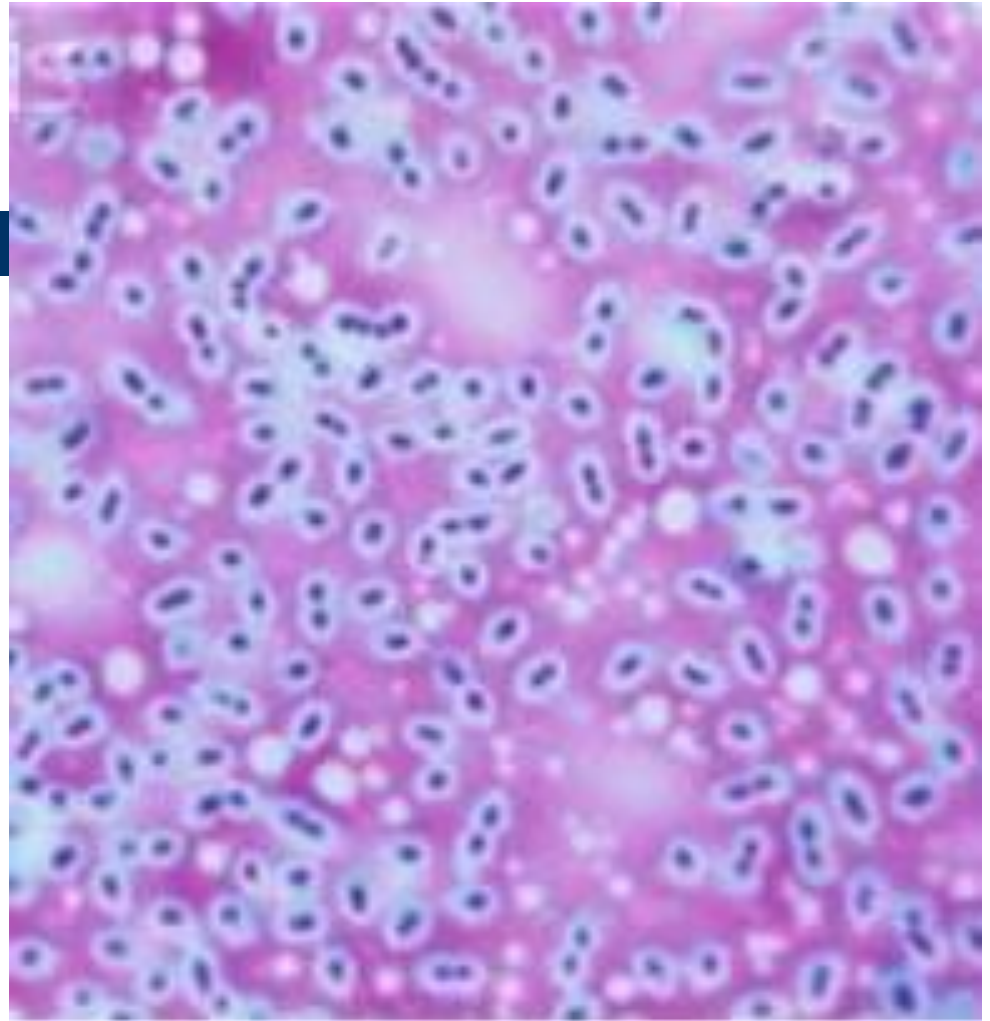
# Εξαρτήματα του παθογόνου για την προσκόλληση (πολυσακχαρίδια)

Πολυσακχαρίδια στην επιφάνεια του παθογόνου.  
Αντίστοιχοι υποδοχείς στην επιφάνεια του ξενιστή

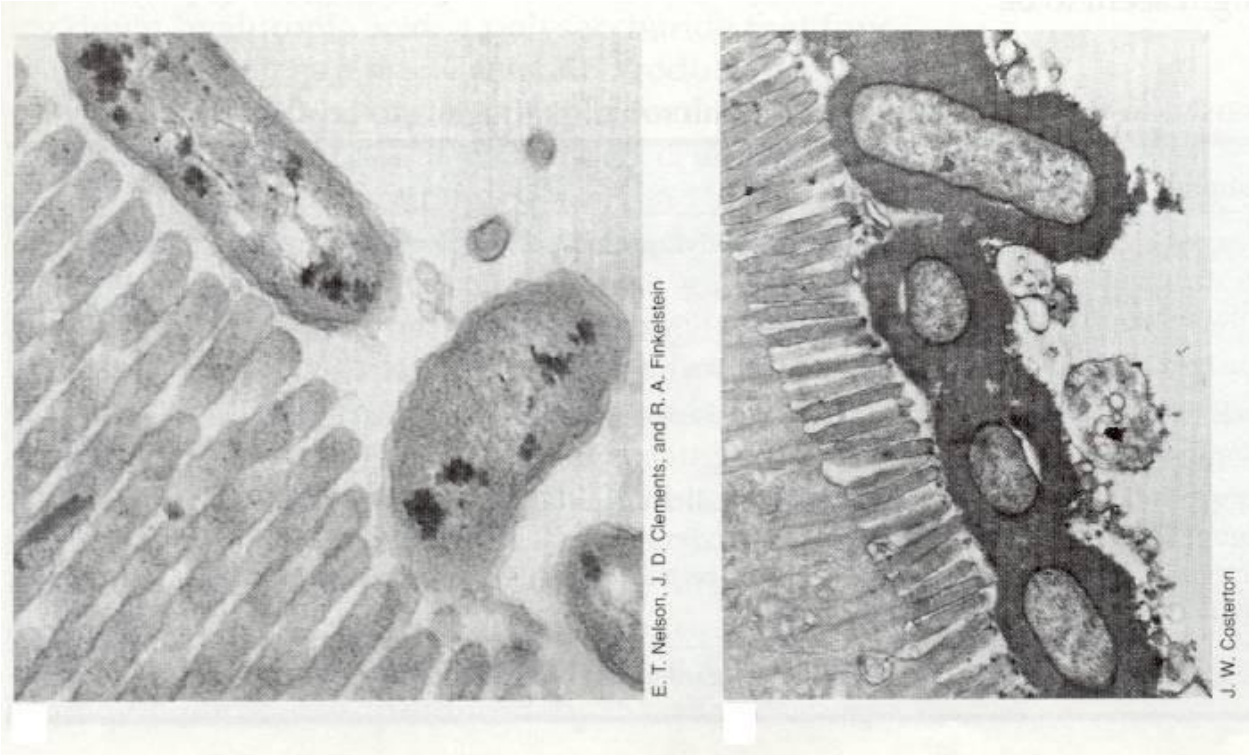
Έλυτρο/κάψα/γλυκοκάλυκας: κολλώδες περίβλημα, πολυσακχαριδικής σύστασης. Σημαντικό όχι μόνο για την προσκόλληση των βακτηριακών κυττάρων στα κύτταρα του ξενιστή, αλλά και για την σύνδεση μεταξύ των βακτηριακών κυττάρων

# *Streptococcus pneumoniae*

Ύπαρξη  
ελύτρου/κάψας  
καθορίζει την  
παθογένειά του



# Προσκόλληση παθογόνου σε επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή



# Εξαρτήματα του παθογόνου για την προσκόλληση (πρωτεϊνικά ινίδια)

## Ινίδια πρωτεϊνικής φύσης στην επιφάνεια του παθογόνου (κροσσοί, τριχίδια)

- Κροσσοί τύπου I: ανιχνεύονται στα εντεροβακτήρια (*Escherichia* sp., *Klebsiella* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp.)
- Μήκος 0.2-1μm και πλάτος 7nm και κατανέμονται ομοιόμορφα σε όλη την επιφάνεια του κυττάρου
- Εντεροπαθογόνα στελέχη του *E.coli* αποικίζουν το λεπτό έντερο και προκαλούν διάρροιες. Διαθέτουν ινίδια: αντιγόνα αποικισμού.
- Στέλεχος O157:H7 (αιμορραγική κολίτιδα)

# Πρωτεϊνικά ινίδια



## Εισβολή του παθογόνου

- ✓ Αύξηση του παθογόνου μικροοργανισμού στο βλεννογόνο, λόγω της απουσίας του φυσικού μικροβιόκοσμου μετά από επίδραση κάποιου αντιμικροβιακού παράγοντα π.χ. αντιβιοτική ουσία
- ✓ Αύξηση του μικροοργανισμού μπορεί να έχει συντελεστεί σε απομακρυσμένο σημείο του ξενιστή και να έχει μεταφερθεί μέσω της λέμφου ή του αίματος (Βακτηραιμία)

# Αποικισμός του ξενιστή και αύξηση του παθογόνου

Προϋπόθεση: ο μικροοργανισμός έχει προσδεθεί σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια του ιστού και έχει ξεπεράσει την μη-ειδική και την ειδική άμυνα του ξενιστή

Μετά από την αρχική είσοδο του μικροοργανισμού στον ξενιστή:

- ο παθογόνος μικροοργανισμός παραμένει εντοπισμένος στο σημείο της μόλυνσης και αυξάνεται → τοπική φλεγμονή, οίδημα, ή τα χαρακτηριστικά αποστήματα που εμφανίζει το *Staphylococcus aureus*.
- οι μικροοργανισμοί περνούν μέσα από τα αιμοφόρα αγγεία και μέσω του αίματος και της λέμφου μεταφέρονται σε όλα τα σημεία του σώματος (συκώτι, σπλήνα) → συστηματική μόλυνση (σπάνια). Σηψαιμία: αιματογενή συστηματική λοίμωξη (μαζική φλεγμονή, σηπτικό σοκ, θάνατος)

# Μόλυνση από *Staphylococcus aureus*



# Συνθήκες για την ανάπτυξη των παθογόνων

## Κατάλληλα Θρεπτικά συστατικά

- Μύθος η ύπαρξη πλήθους θρεπτικών συστατικών
- Τα διαλυμένα θρεπτικά συστατικά (σάκχαρα, αμινοξέα κ.α.) μπορεί να μη βρίσκονται σε αφθονία → πρέπει να διασπάσει πολύπλοκες ενώσεις (γλυκογόνο)
- Οι αυξητικοί παράγοντες (π.χ. βιταμίνες, ιχνοστοιχεία) δεν είναι πάντοτε διαθέσιμοι

## Ευνοϊκές περιβαλλοντικές συνθήκες (Θ, pH)

- *Brucella abortus*: αυξάνεται στον πλακούντα των βοοειδών και προκαλεί αποβολή του εμβρύου. Η ανάπτυξή του στον πλακούντα ευνοείται από την ύπαρξη της ερυθριτόλης
- Στους ζωικούς ιστούς οι πρωτεΐνες τρανσφερίνη (transferrin) και λακτοφερίνη (lactoferrin) συνδέονται με ιόντα σιδήρου και τα μεταφέρουν στα κύτταρα. Ισχυρή πρόσδεση  $\Rightarrow$  οι μικροοργανισμοί δεν μπορούν να προμηθευτούν σίδηρο
- Κάποια εντεροπαθογόνα στελέχη του *E. coli* διαθέτουν χηλικούς παράγοντες του σιδήρου (σιδηροφόρα):
  - δεσμεύουν σίδηρο από το περιβάλλον
  - απομακρύνουν ακόμα και τα ιόντα σιδήρου που είναι συνδεδεμένα με την τρανσφερίνη. Η σύνθεση αυτών των παραγόντων κωδικοποιείται από γονίδια που βρίσκονται στο πλασμίδιο colV.

# Παράγοντες μολυσματικότητας τοξίνες και άλλα...

Έκκριση εξωκυτταρικά διαφόρων πρωτεϊνών:  
διευκολύνουν την εξάπλωση των μικροοργανισμών και  
την εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου

- Στρεπτόκοκκοι και σταφυλόκοκκοι: πολύ μεγάλη ποικιλία από πρωτεάσες, νουκλεάσες, λιπάσες
- Στρεπτοκινάση: διάσπαση του ινώδους δικτύου (*Streptococcus pyogenes*)
  - Αγλουτινάση (coagulase): επάγει τη δημιουργία ινώδους δικτύου (*Staphylococcus aureus*)

## Παράγοντες μολυσματικότητας τοξίνες και άλλα...

Κολαγενάση (κ-τοξίνη): διασπά το δίκτυο του κολλαγόνου (*Clostridium perfringens*). Διασπορά του παθογόνου

Υαλουρονιδάση: διασπά το υαλουρονικό οξύ (συνδετικό ιστών). Εκκρίνεται από διάφορα στελέχη των στρεπτοκόκκων, σταφυλοκόκκων, πνευμονιοκόκκων και κάποια κλοστρίδια. Διασπορά του παθογόνου

# Παράγοντες μολυσματικότητας τοξίνες και άλλα...

Πρωτεΐνες οι οποίες προσβάλλουν τη κυτοπλασματική μεμβράνη των κυττάρων του ξενιστή και προκαλούν κυτταρικό θάνατο

Η δράση τους εντοπίζεται εύκολα στα κύτταρα του αίματος (ερυθροκύτταρα): αιμολυσίνες  
Δραστικές και σε άλλα κύτταρα (ένζυμα που προσβάλλουν τα φωσφολιπίδια της κυτοπλασματικής μεμβράνης): λεκιθινάσες ή φωσφολιπάσες

# Παράγοντες μολυσματικότητας τοξίνες και άλλα...

Προσβάλλουν και τα βακτηριακά κύτταρα, καταστρέφοντας τις κυτοπλασματικές τους μεμβράνες

Κάποιες αιμολυσίνες, (στρεπτολυσίνη O), επιδρούν στις στερόλες της κυτταρικής μεμβράνης του ξενιστή εκλεκτικά

Λευκοσιδίνες: ένζυμα τα οποία προκαλούν λύση των λευκών αιμοσφαιρίων εξειδικευμένα, και έτσι μειώνουν την άμυνα του ξενιστή

# Εξωτοξίνες

Τοξίνες που εκκρίνονται εξωκυτταρικά από τον μικροοργανισμό.

Οι ενώσεις αυτές μπορούν να μετακινηθούν από το σημείο της μόλυνσης σε πολύ διαφορετικά μέρη του σώματος και δημιουργούν βλάβες μακριά από το σημείο που εντοπίζεται η αύξηση του παθογόνου μικροοργανισμού

# Εξωτοξίνες: μηχανισμός δράσης

- ✓ Κυτταρολυτικές τοξίνες: προκαλούν λύση στην κυτ. μεμβράνη
- ✓ Τοξίνες A-B: αποτελούνται από δύο υπομονάδες τις A και B. Η B συνδέεται σε ένα επιφανειακό μόριο του κυττάρου ξενιστή και διευκολύνει τη μεταφορά της A εντός του κυττάρου, όπου προκαλεί βλάβες
- ✓ Υπεραντιγονικές τοξίνες: ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό και οδηγούν σε εκτεταμένη φλεγμονή και βλάβη των ιστών

# Εξωτοξίνες

Τοξίνη της διφθερίτιδας (*Corynebacterium diphtheriae*)

Τοξίνη A-B

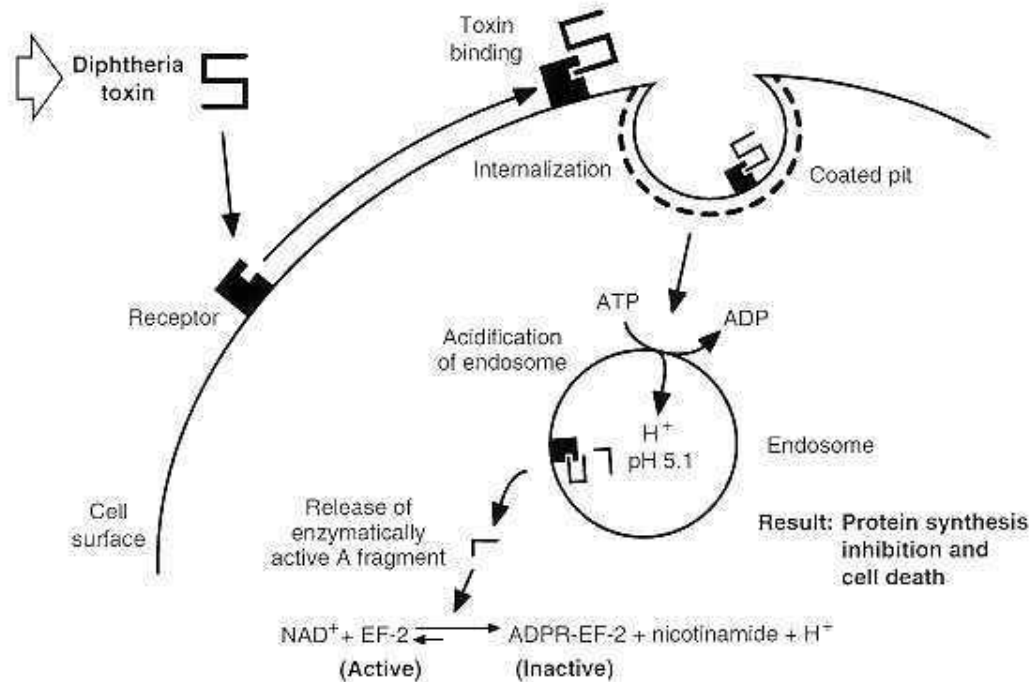
Η δραστηριότητα της τοξίνης αυτής διαφέρει

Είναι αρκετά ισχυρή, προσδένεται μη αντιστρεπτά με το κύτταρο, και σε λίγες ώρες το κύτταρο αδυνατεί να κάνει οποιαδήποτε μορφής πρωτεϊνοσύνθεση. Παρεμποδίζει την μεταφορά αμινοξέων από το t-RNA στο πολυπεπτίδιο

Γλυκοπεπτίδιο (MB 62000), 535 αμινοξέα

Τα παθογόνα στελέχη του *C. diphtheriae* έχουν αναπτύξει λυσιγόνο σχέση με έναν φάγο (φάγος β) ο οποίος φέρει στο γονιδίωμά του το γονίδιο της τοξίνης (*tox*)

# Τοξίνη της διφθερίτιδας



# Εξωτοξίνες

## Νευροτοξίνες του *Clostridium tetani* και *C. botulinum* - Τοξίνες A-B

*Clostridium tetani*: αυξάνεται στο σώμα του ξενιστή σε βαθιές πληγές. Ο ίδιος ο μικροοργανισμός δεν διασπείρεται, αλλά αντίθετα η τοξίνη που παράγει διασπείρεται και προκαλεί βλάβες στο νευρικό σύστημα, οι οποίες οδηγούν και στο θάνατο

Πρωτεΐνη (ΜΒ 150.000) η οποία περιέχει δύο γλυκοπεπτίδια. Συνδέεται με ένα γαγγλιοσιδικό λιπίδιο στις συνάψεις του ΚΝΣ

Η σύνδεση αυτή δεν επιτρέπει την απελευθέρωση της γλυκίνης, ενός παράγοντα που βοηθά στην χαλάρωση των μυών ⇒ προκαλείται παράλυση με σύσφιξη των μυών

Εάν επηρεαστούν και οι αναπνευστικοί μύες τότε ο θάνατος προέρχεται από ασφυξία

# Νευροτοξίνη του *Clostridium tetani*



# Νευροτοξίνη του *Clostridium botulinum*

*Cl. botulinum*: Αυξάνεται σε κάποιο τρόφιμο όπου και παράγει την τοξίνη η οποία μεταφέρεται μέσω της τροφής στον οργανισμό

Τοξίνη: 7 διαφορετικοί τύποι, θεωρείται από τις πιο γνωστές τοξικές ουσίες

Πρωτεΐνη (ΜΒ 150.000), δημιουργεί συμπλέγματα με άλλα πρωτεϊνικά μόρια

Προσδένεται στις προσυναπτικές μεμβράνες στη σύνδεση νευρώνα - μυ, διακόπτοντας την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης

Άμεση συνέπεια είναι: μη μεταφορά του νευρικού σήματος στον μυ και η αναστολή της ενεργοποίησης του, με αποτέλεσμα την παράλυση

Η θνησιμότητα μπορεί να φθάσει το 100%, εάν δεν χορηγηθεί άμεσα το αντίδοτο της τοξίνης και εάν δεν χορηγηθεί στον ασθενή βοήθεια αναπνευστική. Ο θάνατος προέρχεται από καρδιακή ανακοπή ή από ασφυξία.

# Εντεροτοξίνες

Εξωτοξίνες που δρούν στο λεπτό έντερο και προκαλούν μεγάλη έκκριση υγρών με αποτέλεσμα να εμφανίζεται διάρροια στον ξενιστή

Παράγουν διάφορα βακτήρια που προκαλούν τροφικές δηλητηριάσεις π.χ. το *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*

Παράγουν επίσης τα παθογόνα είδη του γαστρεντερικού όπως τα *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*.

# Εντεροτοξίνες

Τοξίνη της χολέρας (*Vibrio cholerae*) A-B τοξίνη: πρωτεΐνη που αποτελείται από τρία πολυπεπτίδια τα A1, A2 και B. Τα A1 και A2 συνδέονται με δισουλφιδικό δεσμό και δημιουργούν ένα διπεπτίδιο, την υπομονάδα A. Το διπεπτίδιο αυτό στην συνέχεια συνδέεται με ένα μεταβλητό αριθμό από πολυπεπτιδικές αλυσίδες B

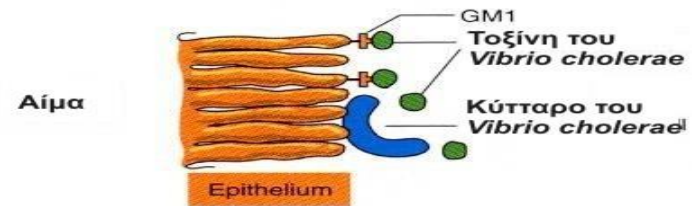
Η υπομονάδα A ενεργοποιεί το κυτταρικό ένζυμο αδενυλ-κυκλάση. Το ένζυμο αυτό μετατρέπει το ATP σε cAMP

Η αύξηση του cAMP επιφέρει την έκκριση ιόντων χλωρίου από τα κύτταρα του βλεννογόνου. Η αλλαγή αυτή στη ροή των ιόντων δημιουργεί πολύ μεγάλη έκκριση υγρών από το λεπτό έντερο.

Η χορήγηση της υπομονάδας B μόνο, μπορεί να παρεμποδίσει την δράση της τοξίνης, διότι μόνο η υπομονάδα A προκαλεί την αύξηση της συγκέντρωσης του cAMP

Οι εντεροτοξίνες που εκκρίνονται από τα εντεροπαθογόνα στελέχη του *Escherichia coli* και του *Salmonella* έχουν αντίστοιχο τρόπο δράσης

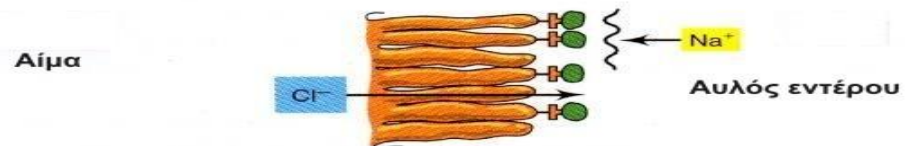
# Τοξίνη χολέρας



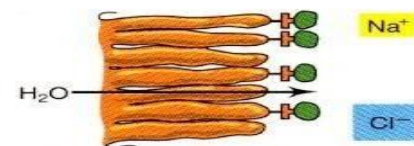
Εποικισμός του λεπτού εντέρου από βακτήρια.  
Παραγωγή και πρόσδεση της τοξίνης της χολέρας  
στον υποδοχέα GM1



α) Ενεργοποίηση της αδενυλ-κυκλάσης από την τοξίνη της χολέρας



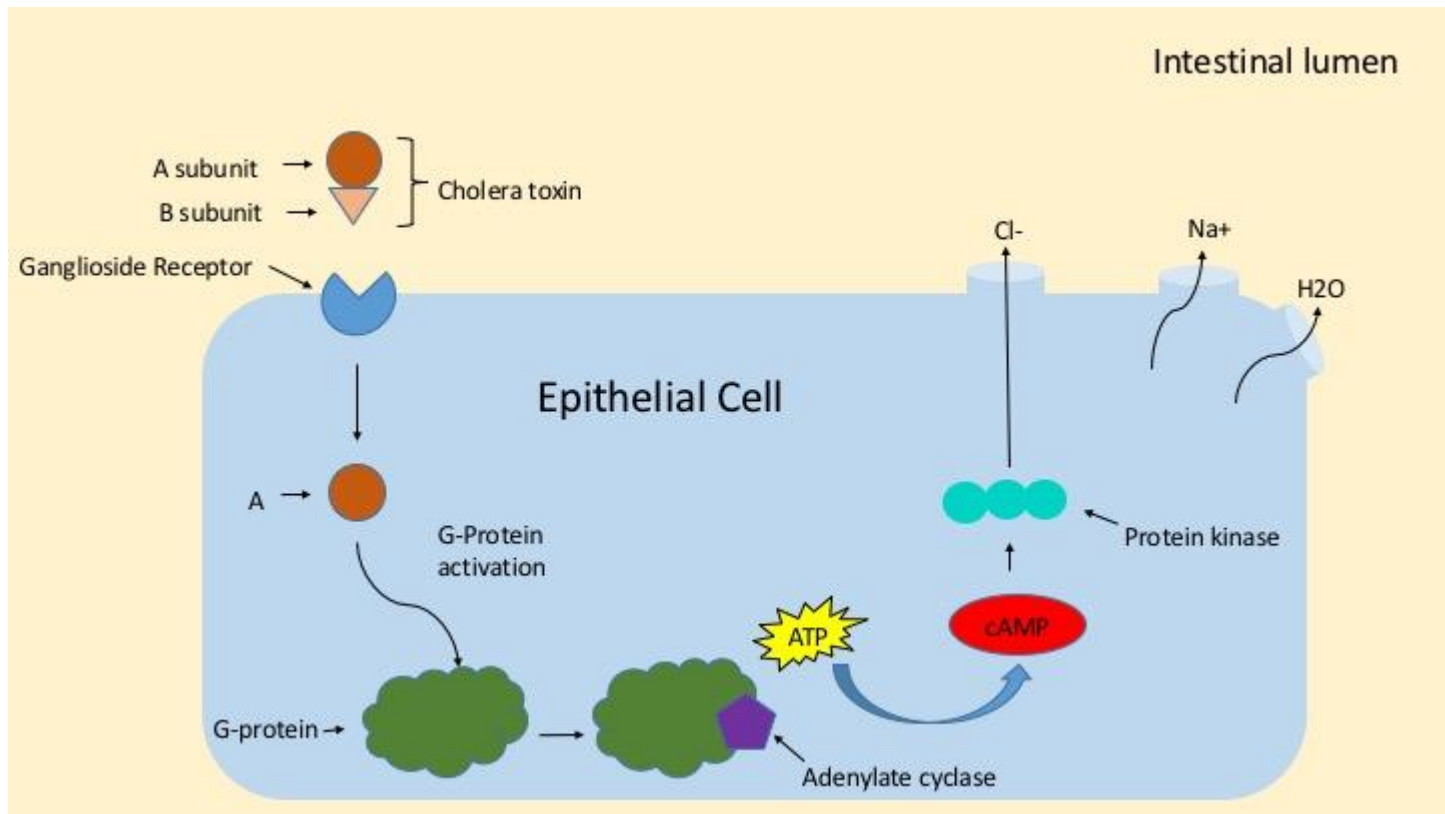
Παρεμπόδιση της εισόδου των ιόντων Na<sup>+</sup>  
Έξοδος των ιόντων Cl<sup>-</sup>



Μαζική κίνηση μορίων νερού στον αυλό του εντέρου

β) Οσμωτική διαταραχή, διάρροια

# Τοξίνη χολέρας



# Ενδοτοξίνες

- ❑ Κάποια από τα λιποπολυσακχαρίδια (LPS) του κυτταρικού τοιχώματος των Gram - βακτηρίων έχουν τοξική δάση
- ❑ Ελευθερώνονται μόνο μετά την λύση των βακτηριακών κυττάρων
- ❑ Έχουν μελετηθεί πολύ στα εντεροβακτήρια (γένη *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*)

# Διαφορές ενδοτοξινών-εξωτοξινών

| Ιδιότητα                          | Εξωτοξίνες                                                                                                           | Ενδοτοξίνες                                                         |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Χημικές ιδιότητες                 | Πρωτείνες από Gram+ ή Gram-, θερμοσταθείς                                                                            | Σύμπλοκο λιποπολυσακχαριτών-λιποπρωτεϊνών από Gram-, θερμοσταθερές  |
| Τρόπος δράσης - Συμπτώματα        | Εξειδικευμένος, δεσμεύονται σε ειδικούς κυτ. υποδοχείς - κυτταροτοξίνες, εντεροτοξίνες, νευροτοξίνες                 | Μη ειδικός - Πυρετός, διάρροια, έμετος                              |
| Τοξικότητα                        | Συχνά πολύ μεγάλη, ενίοτε θανατηφόρα                                                                                 | Μέτρια, σπάνια θανατηφόρα                                           |
| Ανοσογονικότητα                   | Ανοσοδιεγερτικές, διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων για την εξουδετέρωση της τοξίνης                               | Ήπια ανοσογόνα, ανεπαρκής διέγερση για την εξουδετέρωση της τοξίνης |
| Δράση τοξοειδών                   | Επεξεργασία (θερμική ή χημική) μπορεί να την εξουδετερώσει. Η επεξεργασμένη τοξίνη (τοξοειδές) είναι ανοσοδιεγερτική | Καμία                                                               |
| Πυρετογονία<br>Γενετική προέλευση | Δεν προκαλούν πυρετό<br>Συχνά κωδικοποιούνται από εξωχρωμοσωματικά γονίδια                                           | Προκαλούν πυρετό<br>Χρωμοσωματικά γονίδια                           |

# Τοξίνες του *Salmonella* spp.

Παράγει τουλάχιστον τρεις τοξίνες: εντεροτοξίνη, ενδοτοξίνη και κυτταροτοξίνη

- ✱ Κυτταροτοξίνη: δρα αναστέλλοντας την πρωτεϊνοσύνθεση των κυττάρων του ξενιστή, αλλά μπορεί να σχετίζεται και με την δυνατότητα προσκόλλησης του μικροοργανισμού στα επιθηλιακά κύτταρα

- ✱ Ο αντιγόνο: αναστέλλει τη φαγοκυτταρική θανάτωση, Vi αντιγόνο κάψας αναστέλλει την πρόσδεση του συμπληρώματος, Η αντιγόνο (μαστίγιο): αναστέλλει τη φαγοκυτταρική θανάτωση, ινίδια και σμήριγγες : δυνατότητα προσκόλλησης. Προστατεύουν το βακτηριακό κύτταρο από την δράση των μακροφάγων

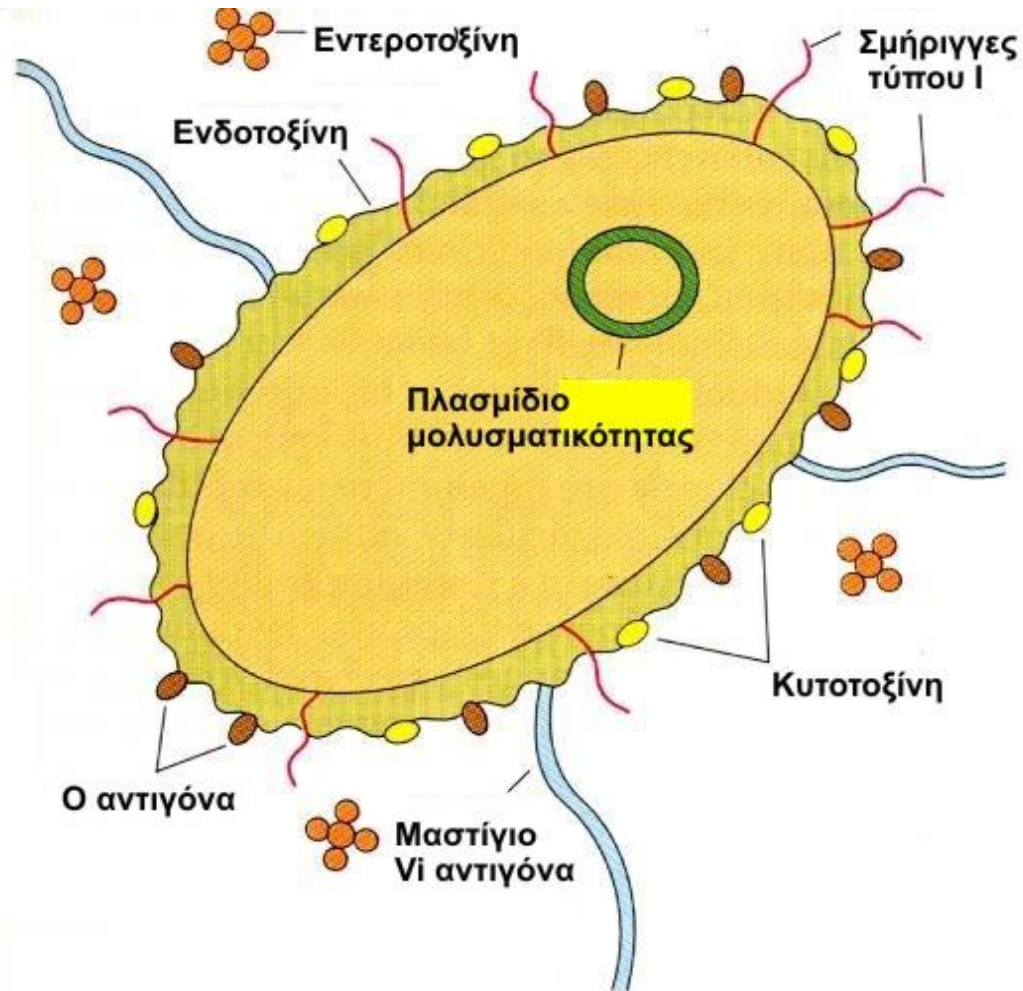
# Νησίδες παθογονικότητας

- ✓ Μεγάλος αριθμός παραγόντων μολυσματικότητας, σημαντικών για την προσκόλληση και τη μόλυνση
- ✓ Αρκετά γονίδια που ελέγχουν τους παράγοντες αυτούς στη *Salmonella* αλλά και σε άλλα εντερικά βακτήρια, εντοπίζονται ομαδοποιημένα στο χρωμόσωμα: νησίδες παθογονικότητας π.χ. SPI1 περιλαμβάνει γονίδια που κωδικοποιούν >10 πρωτεΐνες που προωθούν την εισβολή στον ξενιστή

# Πλασμίδια στη *Salmonella*

- ❑ Τα κύτταρα του γένους *Salmonella* είναι ενδοκυτταρικά παράσιτα. Ο παράγοντας που ευθύνεται για τον ενδοκυτταρικό παρασιτισμό, κωδικοποιείται από γονίδια που εντοπίζονται σε πλασμίδιο
- ❑ Γονίδια αντοχής σε αντιβιοτικά (R πλασμίδια)
- ❑ Νησίδες παθογονικότητας και πλασμίδια R: εύκολη μεταφορά παραγόντων μολυσματικότητας σε διαφορετικά στελέχη

# Τοξίνες του *Salmonella* spp.





Ευχαριστώ!!!