

# **Patogeneza bakterijskih infekcija**

**PREDAVANJE**

**11.04.2024.**

# Kako bakterije „vide” ljudsko tijelo?



???????



Zbir ekoloških niša koje osiguravaju:

**TOPLINU**  
**VLAGU**  
**HRANU**



**FAKTORI**  
**NUŽNI**  
**ZA PREŽIVLJENJE**

# Na koji način bakterije „osvajaju” nove ekološke niše?



???????



Posjeduju niz značajki koje im omogućuju:

**PRODOR U NOVI OKOLIŠ**

**ZADRŽAVANJE**

**KORIŠTENJE DOSTUPNE HRANE I IONA**

**IZBJEGAVANJE IMUNOSNOG ODGOVORA**

**STVARANJE BIOFILMOVA**

**MNOGE OD NAVEDENIH ZNAČAJKI, ALI I NUSPRODUKTI BAKTERIJSKOG METABOLIZMA  
UZROKUJU OŠTEĆENJA I BOLEST DOMAĆINA !!!**



# MEHANIZMI BAKTERIJSKE VIRULENCIJE SU BROJNI

## Bacterial Virulence Mechanisms

Adherence

Invasion

Byproducts of growth (gas, acid)

Toxins

Degradative enzymes

Cytotoxic proteins

Endotoxin

Superantigen

Induction of excess inflammation

Evasion of phagocytic and immune clearance

Capsule

Resistance to antibiotics

Intracellular growth

# RAZVOJ BOLESTI

BOLEST – rezultat oštećenja ili gubitka funkcije tkiva/organa



- posljedica **direktnog djelovanja** bakterija:
  - lokalno oštećenje tkiva
  - sistemična patogeneza (pr. otpuštanje toksina u krvotok)
- posljedica **djelovanja** komponenti **imunskog sustava** - tzv. **imunopatogeneza**

Samo neke bakterije (<5%) uzrokuju bolest:

- **bakterije mikrobiote** - uzrokuju bolest unosom u inače sterilna tkiva/tkiva u kojima nisu prirodno prisutne ili poremećajem brojnosti (tretman antibioticima)
- **patogene bakterije** (egzogene) – posjeduju mehanizme poticanja vlastitog rasta na štetu domaćina
- **oportunističke bakterije** (uglavnom endogene) – bolest uzrokuju samo u „povoljnim” uvjetima (imunokompromitirane osobe, pr. pacijenti s opeklinama, oboljeli od AIDS-a...)



**ZNAKOVI I SIMPTOMI BOLESTI** ovise o **tipu** nastalih **promjena** u zahvaćenom tkivu, a mogu se očitovati kao lokalni ili sistemični.

**Sistemični odgovor može nastati kao posljedica posljedica:**  
izravnog djelovanja toksina  
imunosnog odgovora na infekciju



**„TEŽINA” BOLESTI** ovisi o **važnosti** zahvaćenog **tkiva** i **opsegu** nastale **štete** (infekcije CNS-a osobito teške)

## Ostali čimbenici razvoja bolesti:

- bakterijska vrsta/**soj** (pr. enterohemoragijski soj *E. coli*)
- **infektivna doza** - broj bakterija potreban za razvoj bolesti, različit kod različitih vrsta (šigela <200, *Vibrio cholerae*  $10^8$ )
- **domaćinski faktori**  
(pr. salmonela – infektivna doza kod zdravih pojedinaca  $10^6$  vs.  $10^2$  kod pojedinaca koji koriste antacide)

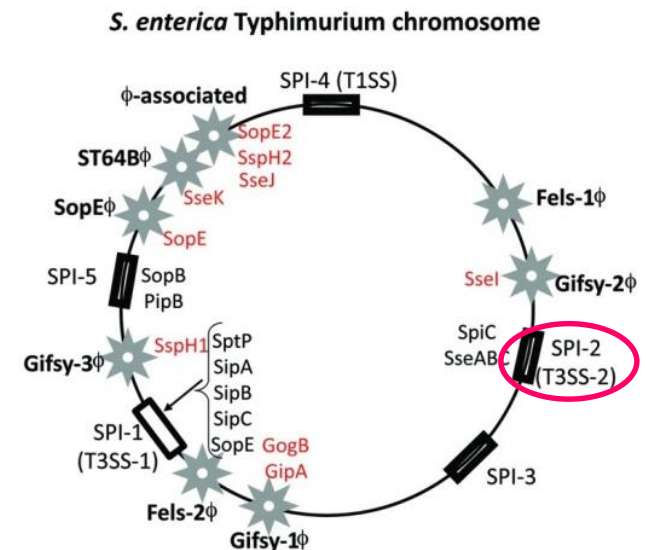
**trajanje infekcije**  
**brojnost bakterija**  
**sposobnost rasprostranjivanja**  
**potencijal oštećenja tkiva**  
**jačina imunosnog odgovora**

Brojni faktori virulencije aktiviraju se samo u određenim uvjetima okoliša, a često su kodirani kao tzv. otoci patogenosti (*pathogenicity islands*)



regije na kromosomu ili plazmidu koje sadrže gene za faktore virulencije, a eksprimiraju se simultano na vanjski poticaj (pr. pH, temperatura...)

**Pr. SPI-2 kod salmonele aktiviran je kiselim pH sadržajem fagosoma unutar makrofaga čime se eksprimira 25 proteina koji omogućuju preživljenje bakterije**



Otoci patogenosti često su smješteni unutar transpozona i mogu se u cijelosti premještati unutar bakterijskog genoma pa čak i između bakterijskih stanica!!!

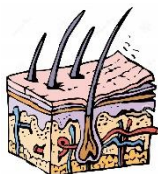


# ULAZAK BAKTERIJA U TIJELO

- nužan za uspostavu infekcije
- najčešće posljedica kompromitiranosti prirodnih barijera

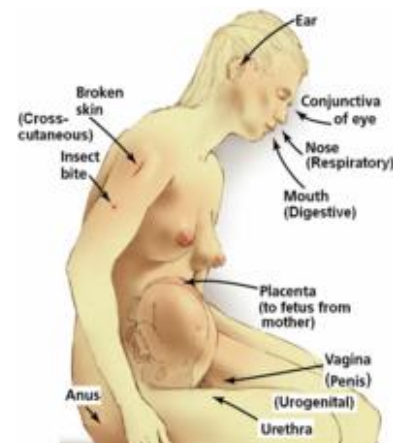


## koža



- debeli rožnati sloj mrtvih stanica (zaštitna uloga)
- kompromitiran oštećenjima (ozljede, operacije, intravenozni kateteri)
- pr. infekcije bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* (dio mikrobiote)

**usta, nos, uši, oči, anus, urogenitalni sustav (prirodni otvori) zaštićeni:**  
sluznicama  
trepetljikavim epitelom  
antibakterijskim sekretima (suze i sluz)  
želučanom kiselinom i žuči  
sekretornim IgA



## Primjer prilagodbe:

-vanjska membrana Gram-negativnih bakterija daje otpornost na lizozim, želučanu kiselinu i žuč

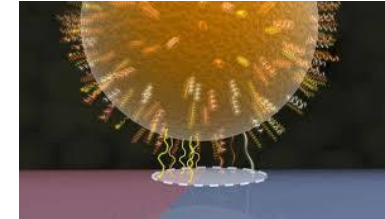
**Oštećenja barijera (tumori, cistična fibroza i sl.) omogućuju ulazak endogenih bakterija u „sterilne” dijelove tijela poput pluća, krvotoka i peritoneuma (pr. septicemija uzrokovana enterobakterijama)**

## Načini ulaska bakterija u organizam

TABLE 14-1 Bacterial Port of Entry

Route	Examples
Ingestion	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i> , enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> , <i>Vibrio</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Clostridium botulinum</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Listeria</i> spp., <i>Brucella</i> spp.
Inhalation	<i>Mycobacterium</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>Bordetella</i> , <i>Chlamydophila psittaci</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Streptococcus</i> spp.
Trauma	<i>Clostridium tetani</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Needlestick	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.
Arthropod bite	<i>Rickettsia</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Coxiella</i> , <i>Francisella</i> , <i>Borrelia</i> spp., <i>Yersinia pestis</i>
Sexual transmission	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Treponema pallidum</i>

## KOLONIZACIJA I ADHEZIJA

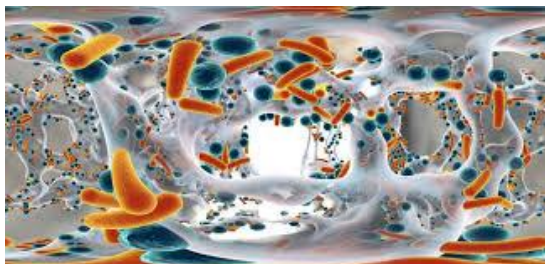


Različite bakterije **koloniziraju** različite dijelove tijela, često na mjestu ulaska ili u njegovoj blizini (pr. legionela – nakon ulaska udisanjem kolonizira pluća)

**Adhezija** (pričvršćivanje) sprječava fiziološku eliminaciju bakterije i omogućuje kolonizaciju tkiva (pr. adhezija na epitel mokraćnog mjehura, crijeva ili krvnih žila onemogućuje otplavlivanje bakterija)

Adhezija se odvija vezanjem bakterijskih **adhezina** (proteini) na različite stanične receptore\* (šećeri, izvanstanični matriks poput kolagena, glikolipidi i dr.)

Stvaranje **biofilma** nekim bakterijama omogućuje uspješniju kolonizaciju i zaštitu od imunskog odgovora i djelovanja antibiotika



**BIOFILM**- ljepljiva polisaharidna „mreža” koja povezuje bakterije međusobno te bakterije i površinu (*quorum sensing* mehanizam )

\*

Microbe	Adhesin	Receptor
<i>Staphylococcus aureus</i>	Clumping factor A	Fibrinogen
<i>Staphylococcus</i> spp.	MSCRAMM	Extracellular matrix components (fibronectin, laminin, collagen, etc.)
<i>Streptococcus</i> , group A	LTA-M protein complex F protein, MSCRAMM	Extracellular matrix components (fibronectin, laminin, collagen, etc.)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Adhesins and other proteins	N-Acetylhexosamine-galactose
<i>Escherichia coli</i>	Type 1 fimbriae	D-Mannose
	Colonization factor antigen fimbriae	GM ganglioside 1
	P fimbriae	P blood group glycolipid
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Fimbriae	GD <sub>1</sub> ganglioside
<i>Treponema pallidum</i>	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub> , P <sub>3</sub>	Fibronectin
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Cell surface lectin	N-Acetylglucosamine
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Protein P1	Sialic acid
<i>Vibrio cholerae</i>	Type 4 pili	Fucose and mannose

*LTA*, Lipoteichoic acid; *MSCRAMM*, microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules.

# INVAZIVNOST

**CIJ: prodor u pogodnije ekološke niše**

**Neke bakterije posjeduju mehanizme izbjegavanja zaštitne uloge fizioloških barijera:**

- uništavanjem barijere
- povećanjem permeabilnosti barijere poticanjem upalne reakcije
- prodorom u stanice barijere

**Pr. salmonela (više mehanizama)**

- vlastite proteine injektira u stanice crijevnog epitela koje posljedično omogućuju ulazak bakterije u stanice
- bakterijski proteini omogućuju unutarstanično preživljenje ili uzrokuju apoptozu stanice (daljnji prodor u tkivo)
- oslabljuje spojeve između epitelnih stanica djelovanjem vlastitih proteina ili stimulacijom upale

<https://www.biointeractive.org/classroom-resources/how-salmonella-infection-begins>

<https://www.biointeractive.org/classroom-resources/how-pathogenic-e-coli-infection-begins>



## PATOGENO DJELOVANJE BAKTERIJA

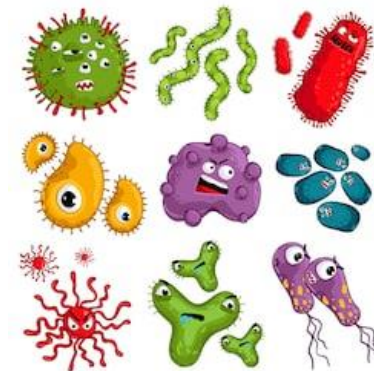
### Izravno oštećenje tkiva

-posredovano **nusproduktima** rasta i fermentacije (kiseline i plinovi)  
te drugim **toksičnim tvarima**

-mnoge bakterije (pr. streptokoki i stafilokoki) luče **enzime** koji razgrađuju tkivo  
(izvor hrane i lakše rasprostranjivanje)

Pr. *Clostridium perfringens* (uzročnik plinske gangrene)

-anaerobna bakterija prisutna u crijevnoj mikrobioti (oportunistički patogen)



brojni enzimi  
(fosfolipaza C, kolagenaza, proteaza, hijaluronidaza...)  
nekoliko toksina  
kiseline i plinovi



oštećenje  
tkiva

# PATOGENO DJELOVANJE BAKTERIJA

## Djelovanje bakterijskih toksina

- direktno oštećuju tkiva (enzimi koji liziraju stanice)
- potiču razgradnju tkiva (vezanjem na stanične receptore aktiviraju toksičnu reakciju)
- izrazito stimuliraju imunوسي odgovor (endotoksini i superantigeni)

**U mnogim slučajevima toksini su u potpunosti odgovorni za razvoj simptoma i nastanak bolesti!**

**Pr. toksin bakterije *Clostridium botulinum* (uzročnik botulizma) rasprostranjuje se sistemski i uzrokuje trovanje hranom i bez replikacije bakterije – brzi razvoj simptoma**



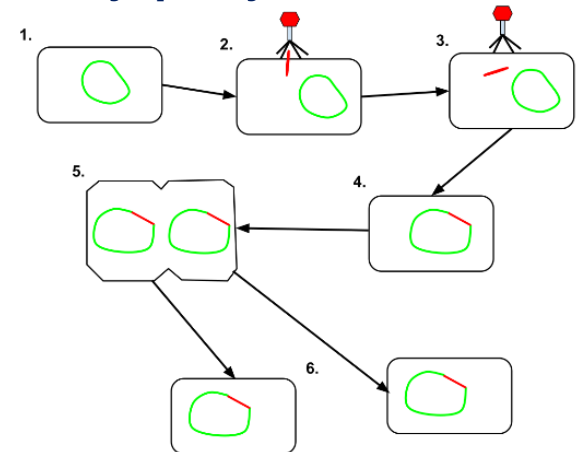
# BAKTERIJSKI TOKSINI

- egzotoksini
- endotoksini



## EGZOTOKSINI

- proteini koje proizvode Gram (+) i Gram (-) bakterije
- djeluju izravno kao citolitički enzimi ili vezanjem na receptor uzrokuju promjenu funkcije/smrt stanice
- geni za egzotoksine, osim kromosomom, mogu biti kodirani i plazmidom (*C. tetani*) ili lizogenim fagom (*C. botulinum*)



## EGZOTOKSINI

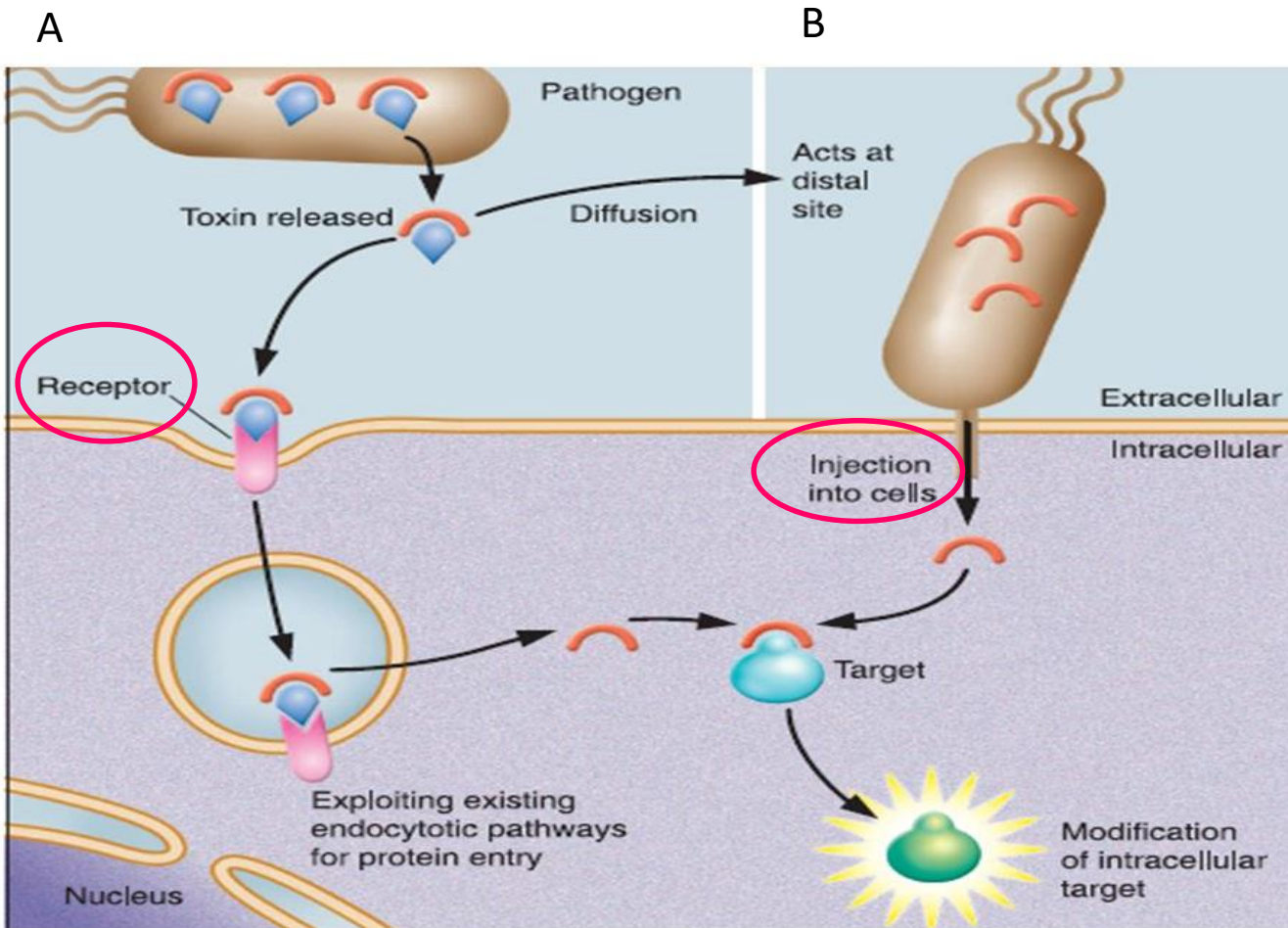
- enzimatski, pr. fosfolipidaza C - razgrađuje membranske fosfolipide (*C. perfringens*)
- hemolizini – insercija u eritrocite i druge stanice te njihovo razaranje pr. streptolizin O (*S. pyogenes*) stvara membranske pore uzrokujući curenje staničnog sadržaja
- A-B toksini
- superantigeni
- ostali egzotoksini

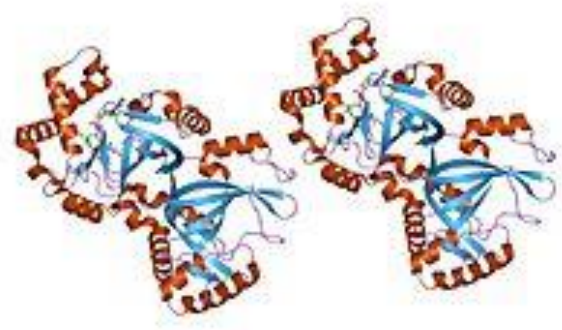


## Načini isporuke egzotoksina:

(A) izlučivanje u okoliš (lokalno ili distalno djelovanje)

(B) direktno injektiranje u stanicu (sekrecijski sustav tipa III)





## A-B EGZOTOKSINI

- **dimerni toksini:**

  - podjedinica B (*binding*) – vezanje za stanični receptor**

  - podjedinica A (*action*) – ulazi u stanicu i potiče nastanak oštećenja**

- **ciljna mjesta djelovanja:**

  - ribosomi**

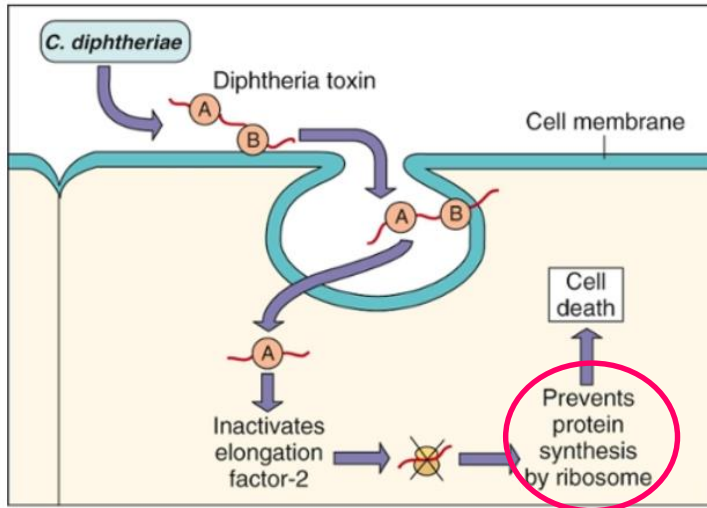
  - transportni mehanizmi**

  - unutarstanični signalni putevi**

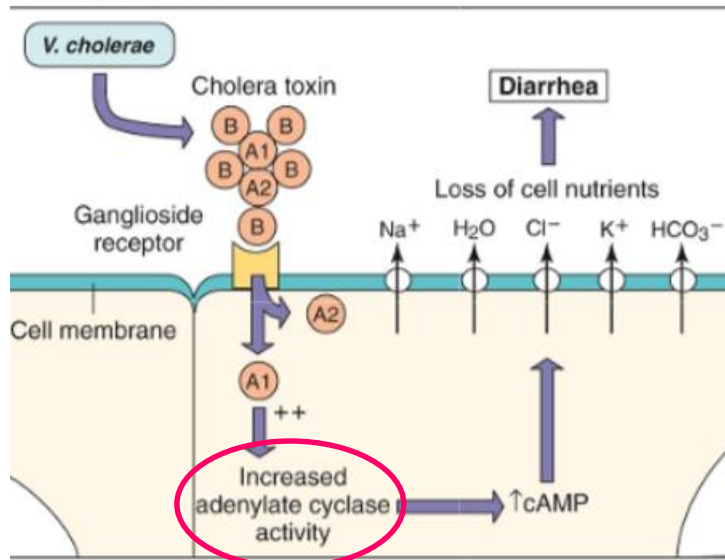
# Primjeri mehanizma djelovanja A-B egzotoksina

## enterotoksini

### A Inhibition of protein synthesis

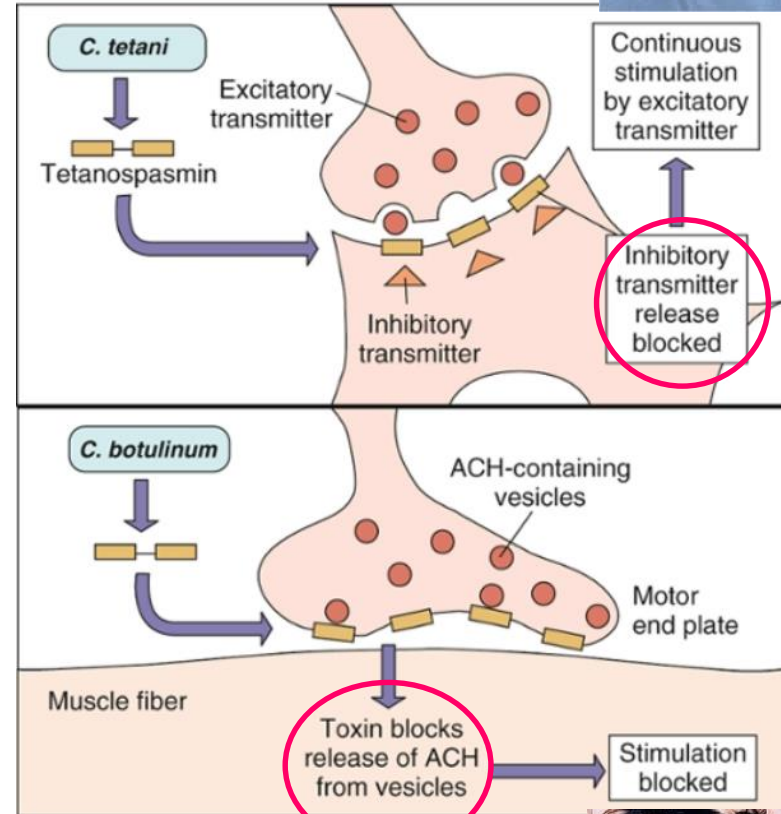


### B Hyperactivation



## neurotoksini

### C Effects on nerve-muscle transmission



**TABLE 14-3** Properties of A-B-Type Bacterial Toxins

Modified from Mandell G, Douglas G, Bennett J: *Principles and practice of infectious disease*, ed 3, New York, 1990, Churchill Livingstone.

Toxin	Organism	Gene Location	Subunit Structure	Target Cell Receptor	Biological Effects
Anthrax toxins	<i>Bacillus anthracis</i>	Plasmid	Three separate proteins (EF, LF, PA)	Tumor endothelial marker-8 (TEM-8); capillary morphogenesis protein 2 (CMG2)	EF + PA: increase in target cell cAMP level, localized edema; LF + PA: death of target cells and experimental animals
<i>Bordetella</i>	<i>Bordetella</i> spp.	Chromosomal	A-B	Unknown, probably glycolipid	Adenylate cyclase toxin. Increase in target cell cAMP level, modified cell function, or cell death
Botulinum toxin	<i>Clostridium botulinum</i>	Phage	A-B	Polysialogangliosides plus synaptotagmin (co-receptors)	Decrease in peripheral presynaptic acetylcholine release, flaccid paralysis

Cholera toxin	<i>Vibrio cholerae</i>	Chromosomal	A-B <sub>5</sub>	Ganglioside (GM <sub>1</sub> )	Activation of adenylyate cyclase, increase in cAMP level, secretory diarrhea
Diphtheria toxin	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Phage	A-B	Growth factor receptor precursor	Inhibition of protein synthesis, cell death
Heat-labile enterotoxins	<i>Escherichia coli</i>	Plasmid	Similar or identical to cholera toxin		
Pertussis toxin	<i>Bordetella pertussis</i>	Chromosomal	A-B <sub>5</sub>	Surface glycoproteins with terminal sialic acid residues	Block of signal transduction mediated by target G proteins
<i>Pseudomonas</i> exotoxin A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Chromosomal	A-B	$\alpha_2$ -Macroglobulin receptor ( $\alpha_2$ -MR)	Similar or identical to diphtheria toxin
Shiga toxin	<i>Shigella dysenteriae</i>	Chromosomal	A-B <sub>5</sub>	Globotriaosylceramide (Gb3)	Inhibition of protein synthesis, cell death

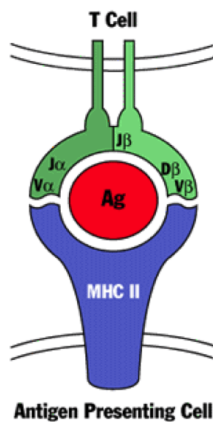
Shiga-like toxins	<i>Shigella</i> spp., <i>E. coli</i>	Phage	Similar or identical to Shiga toxin		
Tetanus toxin	<i>Clostridium tetani</i>	Plasmid	A-B	Polysialogangliosides plus 15-kDa glycoprotein (co-receptors)	Decrease in neurotransmitter release from inhibitory neurons, spastic paralysis

*cAMP*, Cyclic adenosine monophosphate; *EF*, edema factor; *LF*, lethal factor; *PA*, protective antigen.

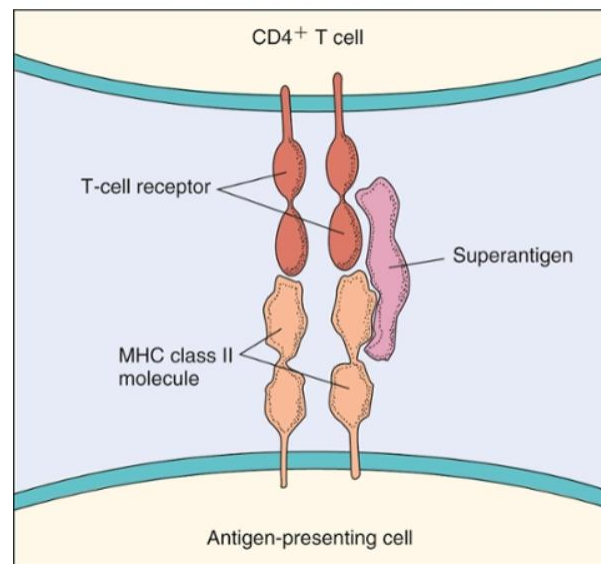
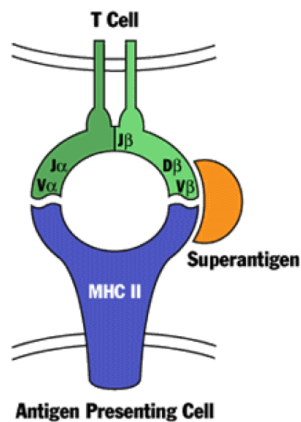
## SUPERANTIGENI

- posebna skupina egzotoksina
- aktiviraju limfocite T vežući se istovremeno na njegov receptor i molekule MHC II na antigen prezentirajućoj stanici **bez potrebe prepoznavanja antigena**
- aktivacijom velikog broja limfocita T – otpuštanje velike količine citokina
- posljedice: vrućica, osipi, šok, autoimune bolesti pa i smrt
- pr. toksini bakterija *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus* uzrokuju sindrom toksičnog šoka

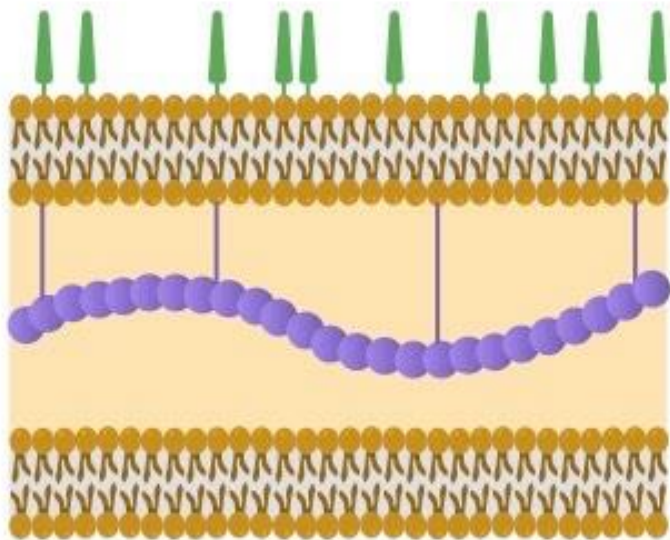
Conventional  
Antigen Presentation



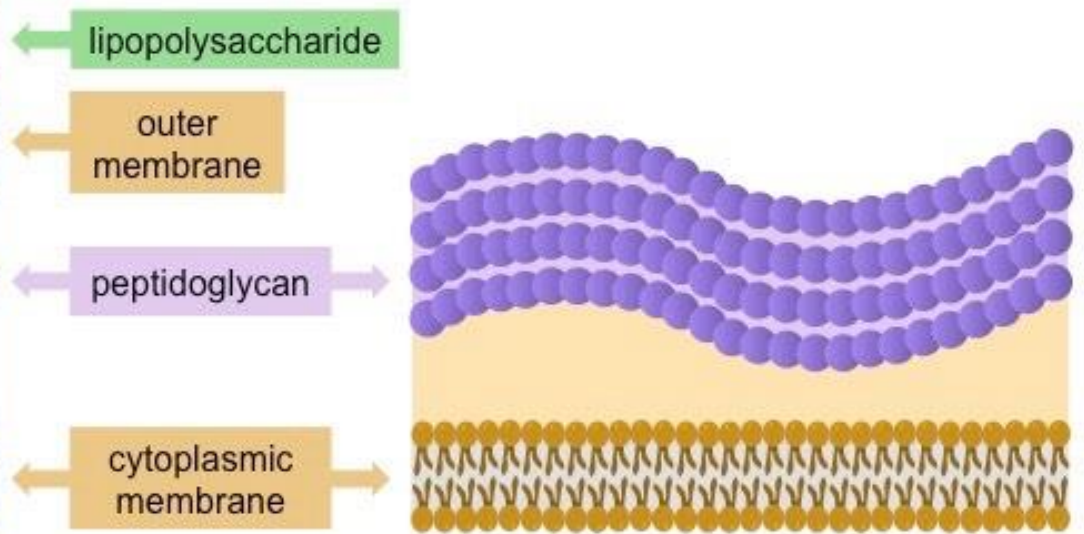
Superantigen Interaction  
with T-Cell



GRAM-NEGATIVE



GRAM-POSITIVE



lipopolysaccharide

outer membrane

peptidoglycan

cytoplasmic membrane



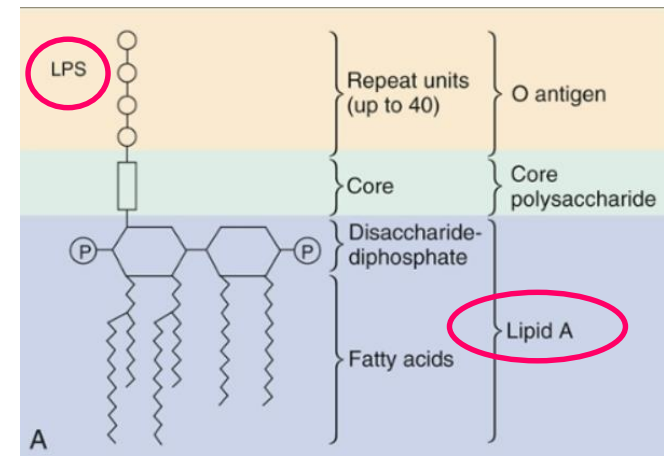
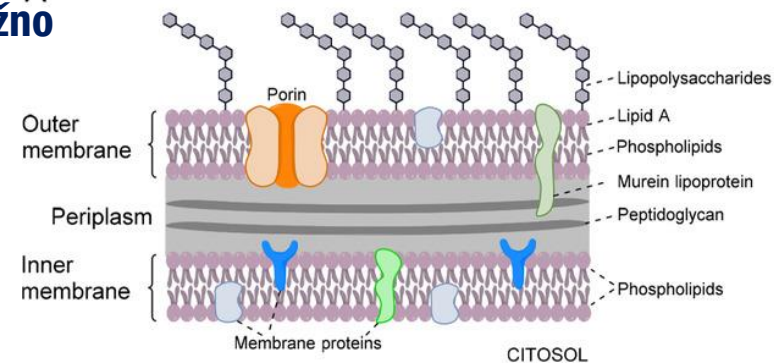
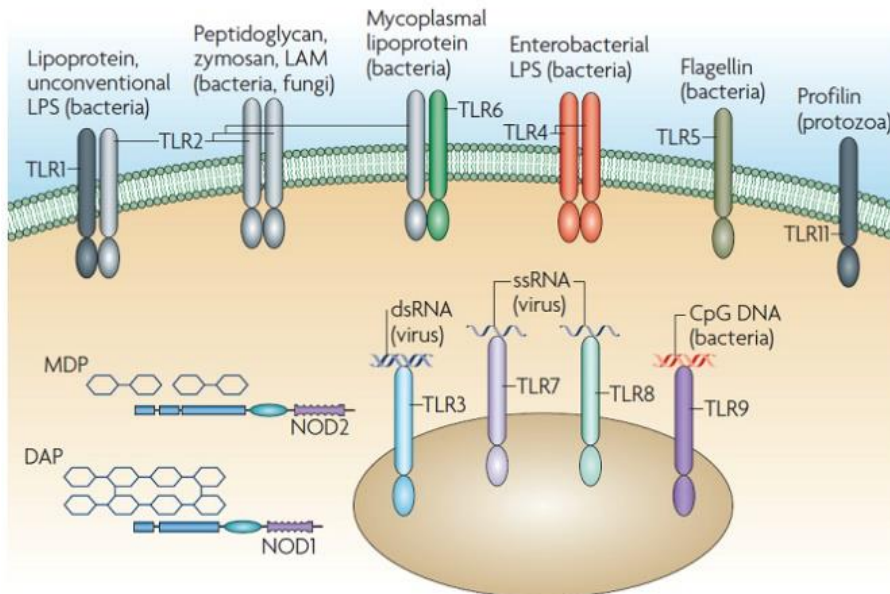
# BAKTERIJSKI TOKSINI

- egzotoksini
- endotoksini



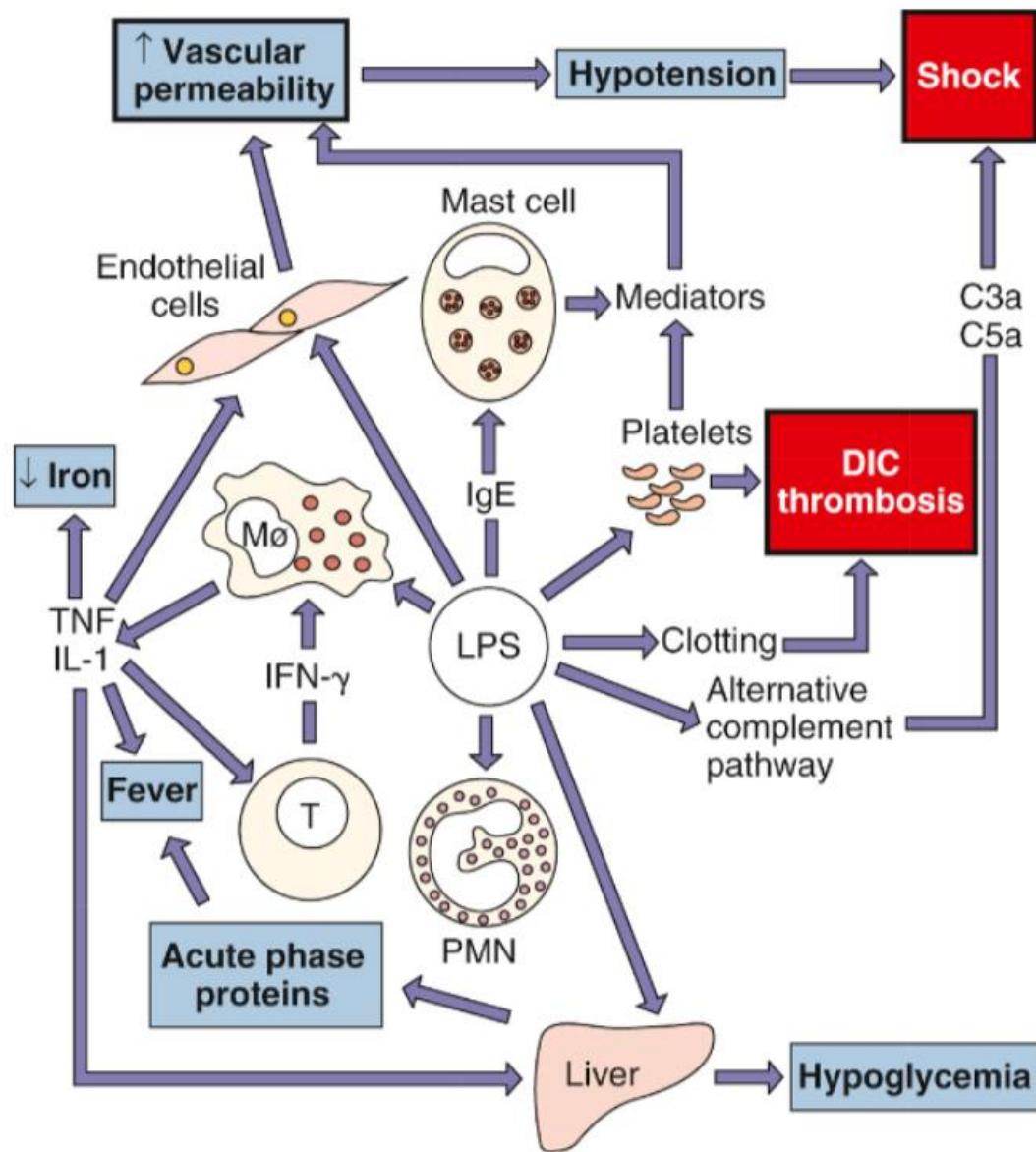
## ENDOTOKSINI

- toksini karakteristični za Gram (-) bakterije
- sastavni su dio njihove stanične stijenke (pr. lipid A)
- otpuštaju se liziranjem bakterijske stanice (doprinosi i tretman antibioticima)
- vežu se na stanične receptore za prepoznavanje patogena (pr. TLR4 i CD14)
- djeluju aktivirajući imunski odgovor, ponekad vrlo snažno



## **Posljedice djelovanja endotoksina:**

- **izlučivanje proteina akutne faze**
- **povećanje proliferacije limfocita B**
  
- **niske koncentracije uzrokuju: vrućicu, vazodilataciju i upalni odgovor**
  
- **visoke koncentracije (pr. kod sepse) dovode do sistemične reakcije: aktivacija sustava komplementa, sveobuhvatna vazodilatacija, anafilaktička reakcija, aktivacija koagulacije, potkožna krvarenja...rezultat šok pa i smrt (pr. infekcije bakterijom *Neisseria meningitidis*)**



The many activities of lipopolysaccharide (LPS). This bacterial endotoxin activates almost every immune mechanism, as well as the clotting pathway, which together make LPS one of the most powerful immune stimuli known. DIC, Disseminated intravascular coagulation; IFN- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; IgE, immunoglobulin E; IL-1, interleukin-1; PMN, polymorphonuclear (neutrophil) leukocytes; TNF, tumor necrosis factor.

# IMUNOPATOGENEZA



Kod mnogih infekcija bolest je uzrokovana **imunim odgovorom** organizma!

## Primjeri:

- odgovor akutne faze inače ima efikasno antimikrobno djelovanje, no prejak odgovor može rezultirati sepsom ili meningitisom
- komponente imunog odgovora (neutrofili, makrofagi, komplement) uzrokuju oštećenja tkiva
- aktivacija komplementa dovodi do izlučivanja anafilatoksina (povećavaju permeabilnost krvnih žila)
- superantigeni (opsežno lučenje citokina i šok)
- stvaranje granuloma uzrokuje oštećenje tkiva (tuberkuloza)
- neki bakterijski proteini uzrokuju autoimuni odgovor (M protein bakterije *S. pyogenes* slične je antigene strukture kao tkivo srca – reumatoidna groznica)
- imunosni odgovor u glomerulima može uzrokovati glomerulonefritis nakon streptokokne infekcije

....

## Mehanizmi izbjegavanja imunskog odgovora

### Microbial Defenses against Host Immunologic Clearance

- Encapsulation
- Antigenic mimicry
- Antigenic masking
- Antigenic shift
- Production of antiimmunoglobulin proteases
- Destruction of phagocyte
- Inhibition of chemotaxis
- Inhibition of phagocytosis
- Inhibition of phagolysosome fusion
- Resistance to lysosomal enzymes
- Intracellular replication

## Examples of Intracellular Pathogens

*Mycobacterium* spp.

*Brucella* spp.

*Francisella* spp.

*Rickettsia* spp.

*Chlamydia* spp.

*Listeria monocytogenes*

*Salmonella typhi*

*Shigella dysenteriae*

*Yersinia pestis*

*Legionella pneumophila*

### **Obligatni:**

***Chlamydia* spp, *Rickettsia* spp, and *Mycobacterium leprae***

