

# **Patogenicidade bacteriana**

**Microbiologia Básica**

**BMM 0584**

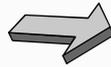
**Prof. Luís Carlos de Souza Ferreira**

## **Definições de uso comum no estudo da patogenicidade microbiana**

- **Patogenicidade** – capacidade de um microrganismo em causar doença a um determinado hospedeiro (patógeno oportunista);
- **Virulência** – medida quantitativa da virulência ( $DL_{50}$ );
- **Estratégia de patogenicidade** – mecanismos pelos quais o patógeno (bactéria) causa doença no hospedeiro (adesão e colonização, agressão, evasão de defesas, captação de nutrientes);
- **Fator de virulência** – característica específica envolvida com a patogenicidade de um microrganismo.

## Postulados de Koch (1843-1910)

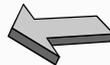
A bactéria, ou seus produtos, deve ser encontrada em todas as pessoas infectadas que apresentem os sintomas da doença no tecido ou local afetado



A bactéria deve ser isolada da lesão apresentada pela pessoa infectada e mantida como cultura em forma pura



A cultura pura do patógeno deve ser capaz de gerar a doença com sintomas característicos quando reinoculada em pacientes sensíveis



A mesma bactéria deve ser isolada de forma pura a partir dos pacientes infectados experimentalmente



## Versão Molecular dos Postulados de Koch (Falkow, 1988)

- 1 - O gene deve ser encontrado em todos os isolados da bactéria responsável pela doença exceto no caso de mutantes que apresentem o gene inativo;
- 2 - A inativação do(s) gene(s) deve levar à redução da virulência (ou a introdução leva ao aumento da virulência);
- 3 - A expressão do gene deve ser confirmada durante o processo infeccioso;
- 4 - Demonstração da ativação de respostas imunológicas pelo produto do gene estudado.

Falkow S (1988). "Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity." *Rev Infect Dis* 10(suppl 2):S274-S276

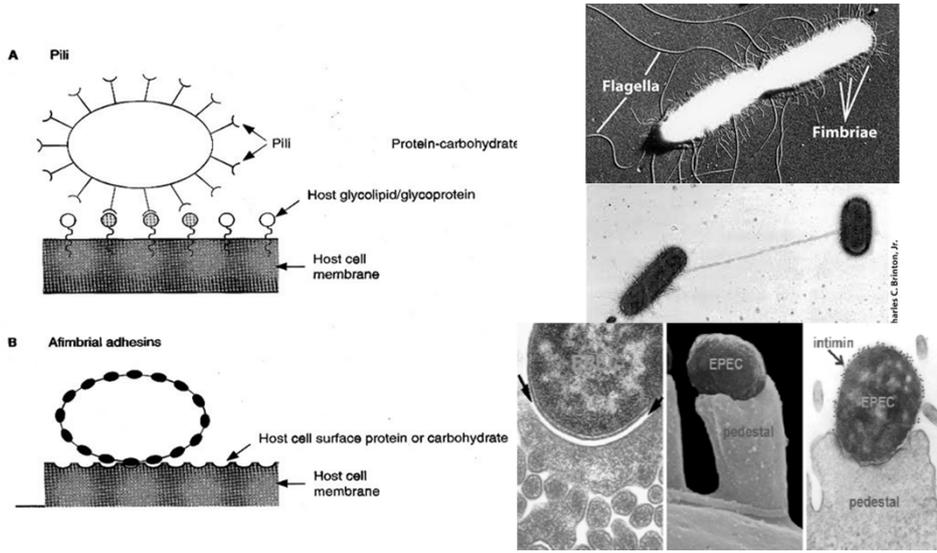
## **Estratégias de patogenicidade encontradas em bactérias**

<b>Estratégia</b>	<b>Mecanismos</b>
Colonização/ Invasão	Produção de adesinas fimbriais ou afimbriais Produção de biofilmes Produção de invasinas e mobilidade
Danos a células ou tecidos	Produção de exotoxinas, endotoxinas e toxinas injetadas
Captação de nutrientes	Sistemas de captação de ferro baseados em sideróforos e proteínas ligadoras de transferrina, lactoferrina e heme; lise de células do hospedeiro
Evasão de defesas	Presença de cápsula, camuflagem molecular, variação antigênica, proteases para imunoglobulinas, paralização de células fagocíticas

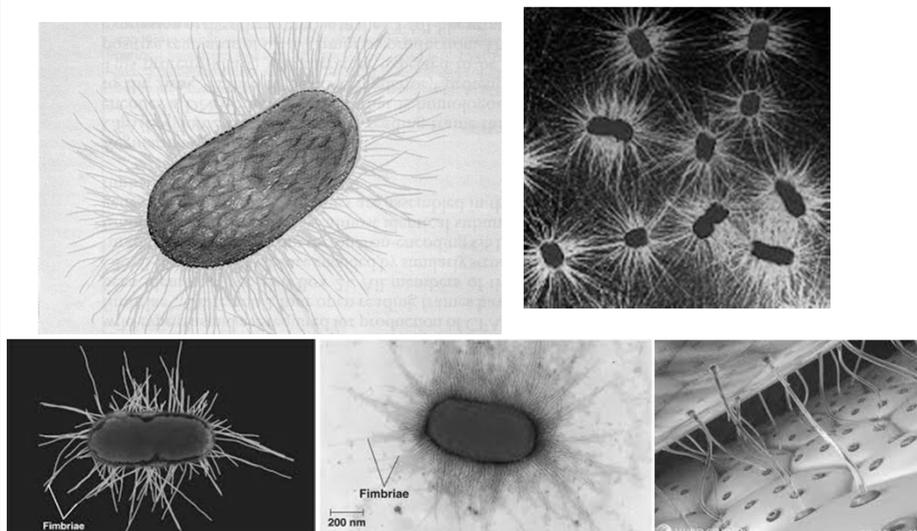
## **Colonização e/ou invasão**

- **Aderência mediada por fímbrias ou fibrilas;**
- **Aderência mediada por adesinas afimbriais;**
- **Formação de biofilmes;**
- **Invasão;**
- **Mobilidade;**

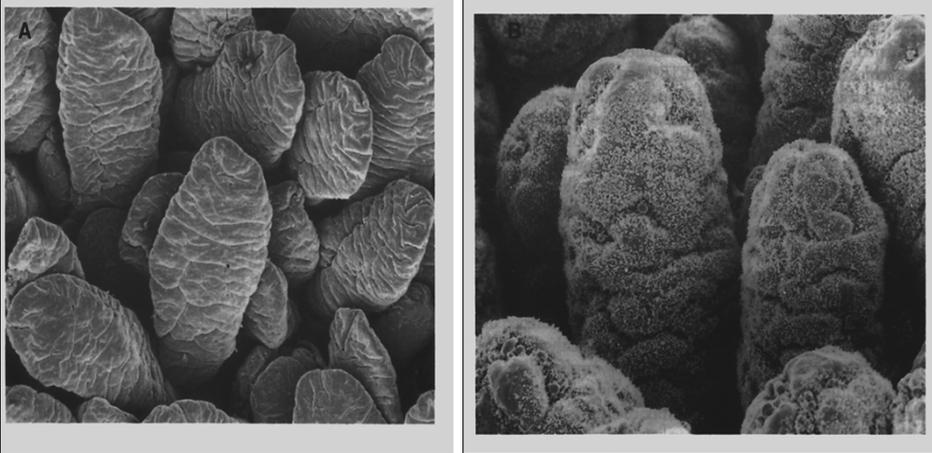
## Aderência mediada por adesinas fimbrias ou afimbriais



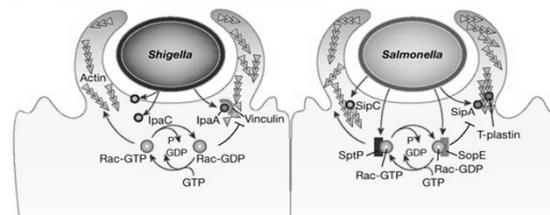
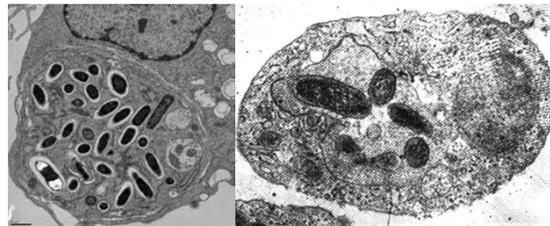
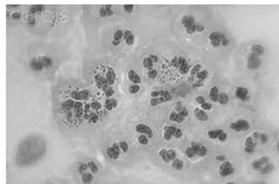
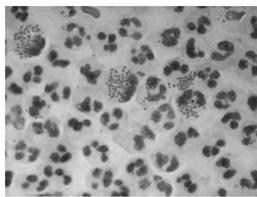
## Fimbrias de *E. coli* enterotoxigênica



## Microvilosidades intestinais colonizadas por amostra de ETEC



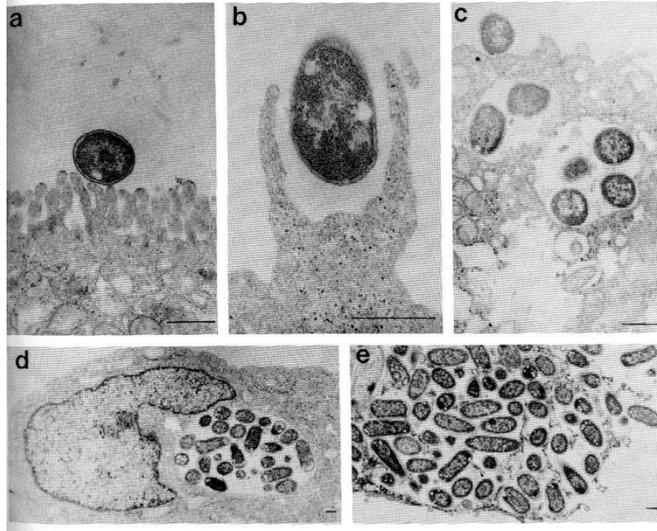
## Invasão de células por bactérias



*Neisseria gonorrhoea*

*Salmonella enterica Typhimurium*

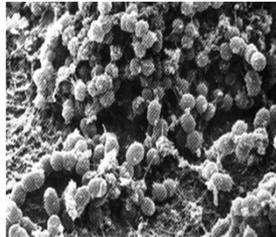
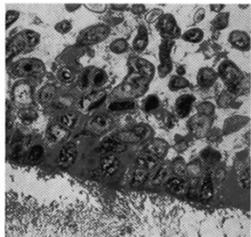
## Invasão celular por *Salmonella*



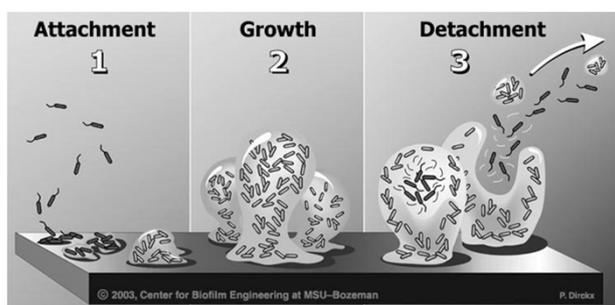
## Invasão celular por bactérias

- Envolve a participação de várias proteínas bacterianas codificadas por diversos genes cromossomais ou plasmidiais;
- Tais genes podem estar localizados em “ilhas de patogenicidade” adquiridos por processos de transferência horizontal.

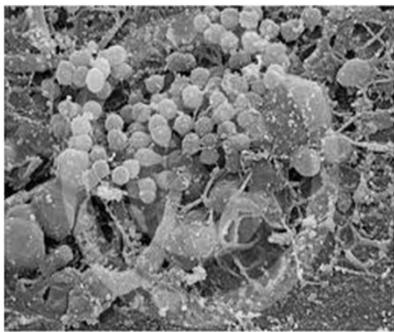
## Formação de biofilmes



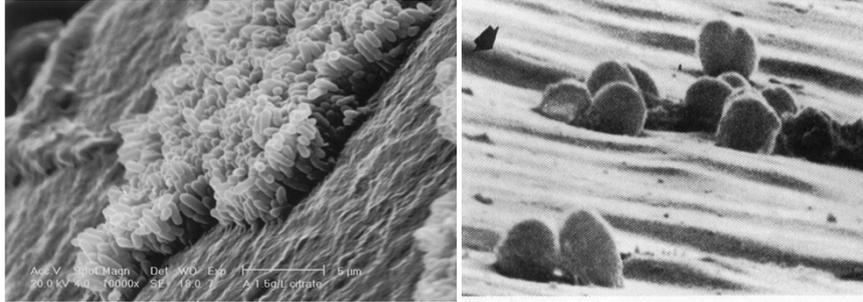
*Streptococcus mutans* em placa dentária



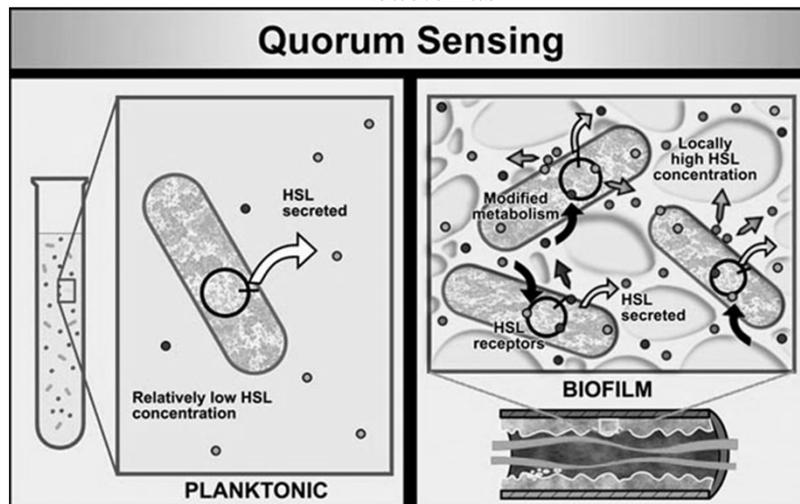
## Biofilme bacteriano e a placa dental



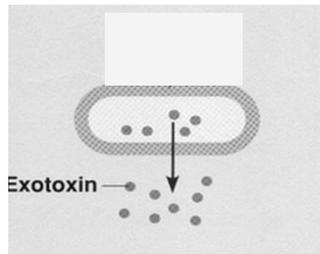
## Formação de biofilmes em material plástico



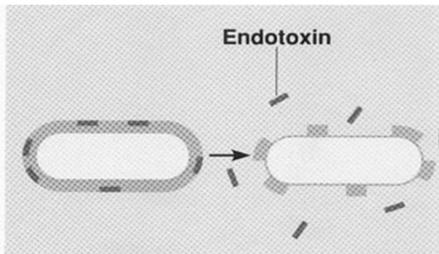
## Comunicação intercelular – a comunicação entre bactérias



## Danos a células ou tecidos - Produção de toxinas



Toxinas de natureza protéica produzidas internamente e liberadas no meio externo. Não fazem parte da estrutura celular



Toxinas de natureza não protéica liberadas após a morte e lise da célula. Representam componentes estruturais do envoltório celular bacteriano.

## Mecanismos de agressão ao hospedeiro (exo)toxinas

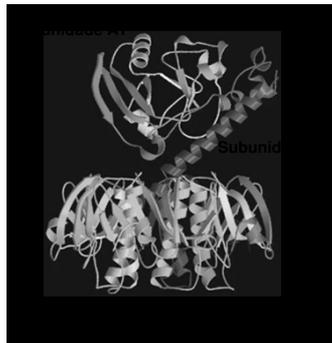
### Exotoxinas

- toxinas tipo A e B;
- surperantígenos;
- toxinas que rompem membranas (hemolisinas);
- enzimas hidrolíticas;
- toxinas injetadas.

## Toxinas do tipo AB

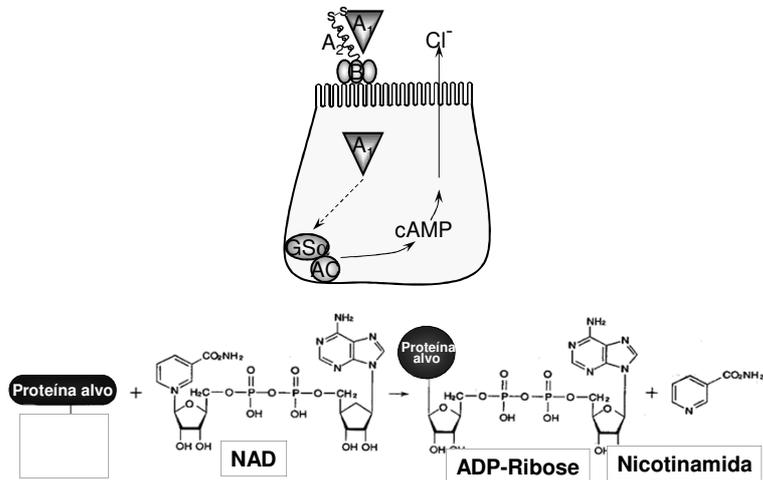
Toxinas	Atividade enzimática	Bactéria produtora
Toxinas diversas	ADP-ribosilação (bloqueio da síntese protéica, aumento da permeabilidade celular, despolimerização da actina,)	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E.coli</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>B. pertussis</i>
Toxina de Shiga	Depurinização (rRNA – bloqueio da síntese protéica)	<i>Shigella flexneri</i> , <i>S. sonnei</i> , <i>S. dysenteriae</i>
Toxina A	UDP-glicosil transferase (desorganização da actina)	<i>Clostridium difficile</i>
Toxinas tetânica e botulínica	Proteases (bloqueio de exocitose)	<i>Clostridium tetani</i> , <i>C. botulinum</i>

## Toxina do tipo AB (toxina de cólera)

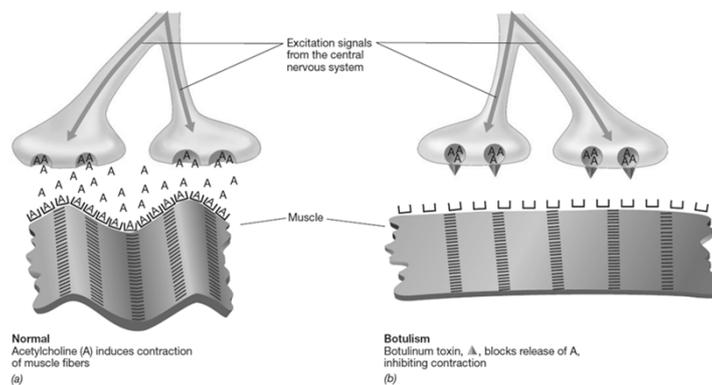


- Domínio A – atividade tóxica;
- Domínio B – reconhecimento do receptor.

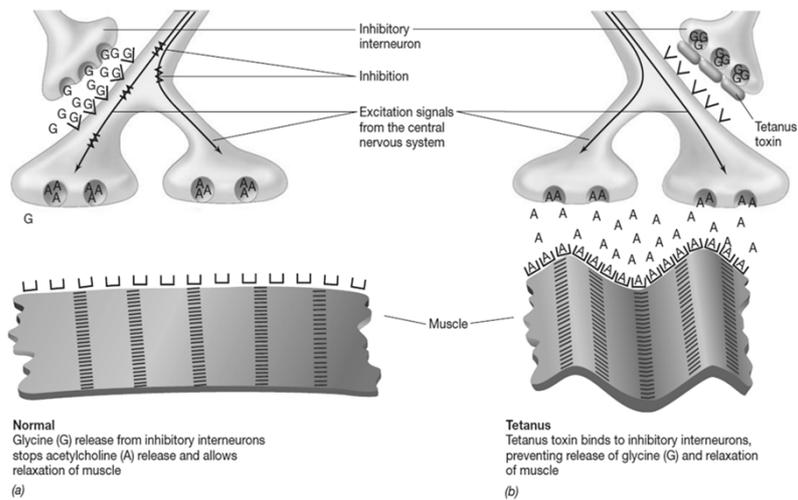
## Mecanismo de ação da CT



## Toxina Botulínica – mecanismo de ação



## Toxina Tetânica – mecanismo de ação

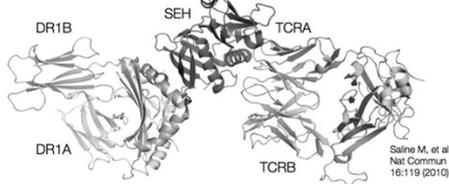


## Superantígenos

- promovem a ativação inespecífica de células apresentadoras de antígenos e linfócitos com produção exacerbada de mediadores da resposta imune e indução de choque séptico;
- principais toxinas ( toxina de choque tóxico de *S. aureus*; toxina esfoliativa de *S. pyogenes* )

## Mecanismo de ação dos superantígenos

The ternary complex of staphylococcal enterotoxin H (SEH) MHC class II and TCR



Saine M, et al  
Nat Commun  
16:119 (2010)

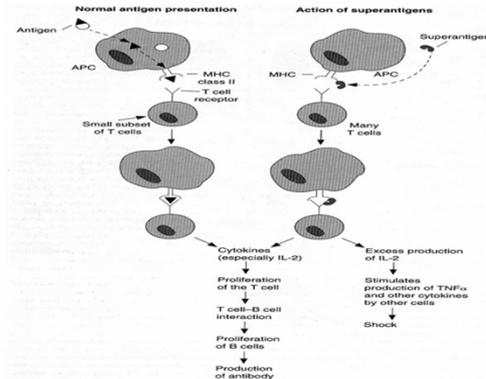
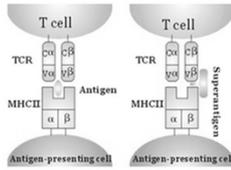


### Superantigens

Bind to the external regions of the T-cell receptor and the major histocompatibility complex class II (MHC II) on macrophage

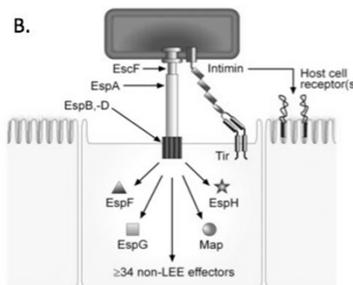
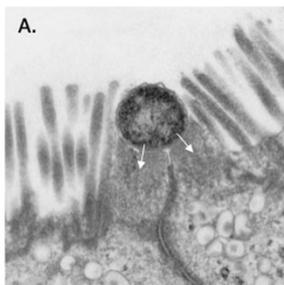
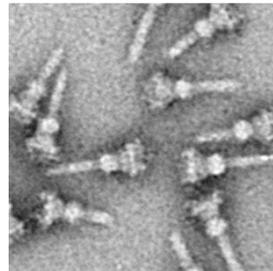
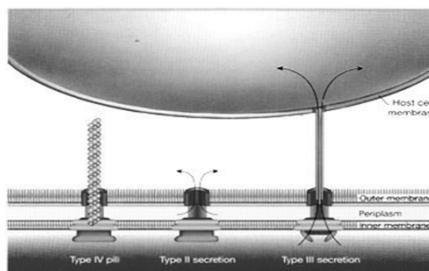
- nonspecific interact
- massive release of cytokines

E.g. *S. aureus* TSST-1 (Toxic Shock Syndrome Toxin)



Danos causados por ativação descontrolada do sistema imune

## Proteínas injetadas (sistema de secreção do tipo III)



## **Toxinas injetadas (sistema de secreção tipo III)**

- toxinas de *Yersinia*;
- toxinas de *Salmonella*;
- toxinas de EPEC;
- toxinas de *P. aeruginosa*;
- toxinas de *Shigella*.

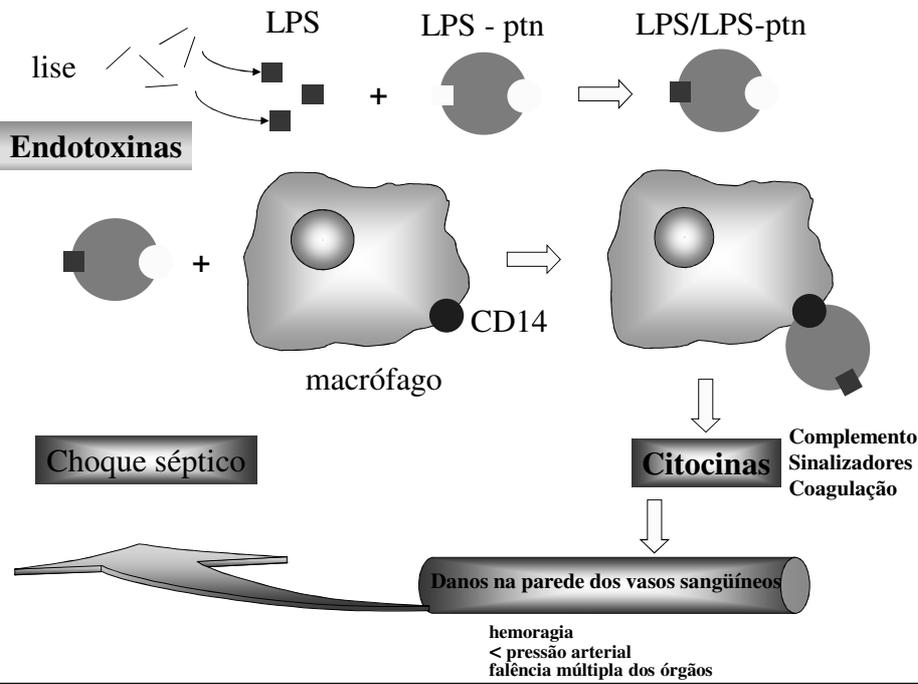
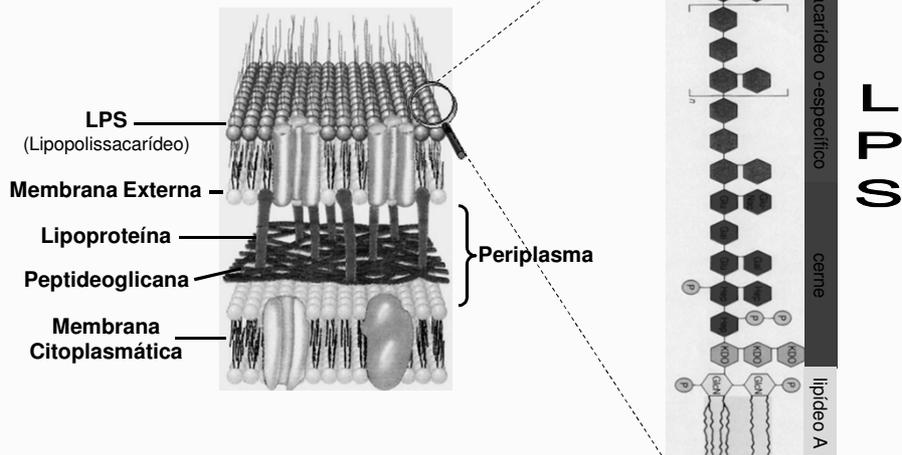
## **Fatores que Causam Danos ao Hospedeiro (toxinas)**

### **Endotoxinas**

- LPS (G-)
- peptídeoglicana e ác. teícoico (G+)

# Endotoxinas (Lipopolissacarídeos- LPS)

## Bactérias Gram Negativas



## Bacteremia x septicemia

- **Bacteremia**- presença transitória de bactérias na corrente sanguínea;
- **Septicemia** – bactérias em processo ativo de multiplicação sistêmica.

## Estratégias empregadas por bactérias para captação de nutrientes

- produção de sideróforos;
- captura de proteínas ligadoras de ferro do hospedeiro;
- produção de hemolisinas e outras toxinas que levam à ruptura de células do hospedeiro.



# Revisão

1. Defina os termos infecção e colonização.
2. O que um fator de virulência?
3. Quantas e quais são as principais estratégias utilizadas por bactérias para causar doenças?
4. De que forma ocorre a especificidade de um patógeno bacteriano a um hospedeiro ou tipo celular?
5. Qual o papel das adesinas na patogenicidade bacteriana e de que tipos podem ser?
6. A capacidade de formar biofilmes pode ser considerada um fator de virulência em bactérias?
7. O que é “quorum sensing” em bactérias?
8. Quais as diferenças entre as exotoxinas e as endotoxinas?
9. Quais as principais características das toxinas do tipo AB?
10. Como age a toxina colérica?
11. Quais as diferenças em termos de mecanismo de ação entre a toxina tetânica e a toxina botulínica?
12. O que é um superantígeno e como causam danos ao hospedeiro? O que é choque tóxico?
13. O que é choque séptico?
14. Quais as implicações clínicas de uma bacteremia e uma septicemia?
15. O que são sideróforos e como podem contribuir para a patogênese bacteriana?
16. Cite dois mecanismos de evasão do sistema imunológico encontrado em bactérias?