

Patogênese Bacteriana: Os mecanismos da infecção

Prof. Gabriel Padilla
Departamento de Microbiologia
USP

O que faz uma bactéria ser patogênica?



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});
- **Infeção 1** - contato inicial do hospedeiro com o microrganismos patogênico (DI_{50});
- **Infeção 2** - descreve a doença infecciosa pp dita (endêmicas, epidêmicas, pandêmicas);
- **Colonização** - processo de interação do microrganismo, patogênico ou não, com o hospedeiro (superfície de mucosas) sem a ocorrência de sintomas;
- **Mecanismo de patogenicidade** - estratégia utilizada pelo patógeno para causar doença no hospedeiro;
- **Fator de virulência** - característica fenotípica envolvida com a patogenicidade de um microrganismo.

Patogenicidade

- Capacidade de um microrganismo causar dano (doença) em um hospedeiro. - **qualitativa**

Virulência

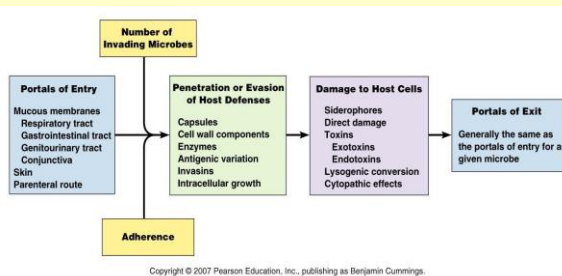
- Capacidade relativa de um microrganismo causar dano (doença) em um hospedeiro. - **quantitativa**

Estágios de evolução de uma doença infecciosa

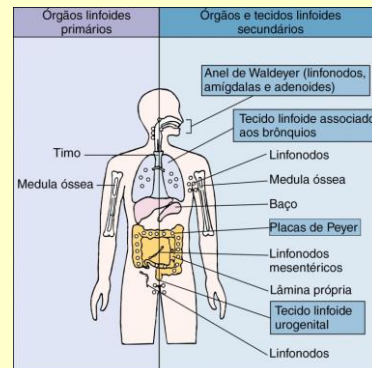
- **Período de incubação** - intervalo entre a infecção inicial e o surgimento dos primeiros sintomas;
- **Período prodrômico** - fase que se caracteriza pelos sintomas iniciais da doença;
- **Período da doença** - fase em que a doença se manifesta por completo;
- **Período de declínio** - os sinais da doença diminuem;
- **Período de convalescência** - fase de retorno da normalidade do corpo.

Vias de transmissão de um patógeno

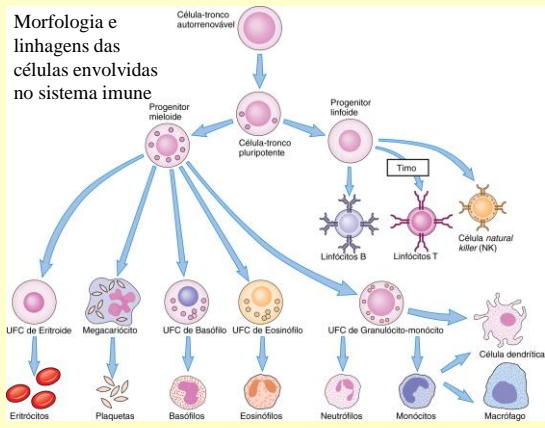
- **Transmissão por contato**
 - . direto - pessoa a pessoa (DST, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *C. diphtheriae*);
 - . indireto - fômites (*C. tetani*; cocos gram +);
 - . aerossóis ou perdigotos (vírus, *S. pneumoniae*, *Bordetella pertussis*);
- **Transmissão por veículos** - água (*V. cholerae*), alimentos (infecção alimentar), solo (*C. tetani*), ar (*Streptococcus*, *Staphylococcus*);
- **Transmissão por vetores artrópodes** - *Rickettsia*, *Yersinia pestis*, *Borrelia burgdorferi*;
- **Transmissão por animais** - *Leptospira*, *Chlamydia*, *Salmonella*.



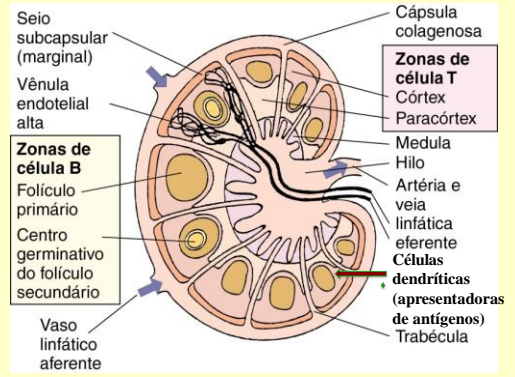
Orgãos do Sistema Imune



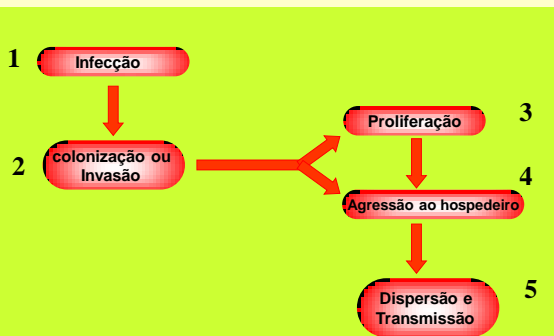
Morfologia e linhagens das células envolvidas no sistema imune



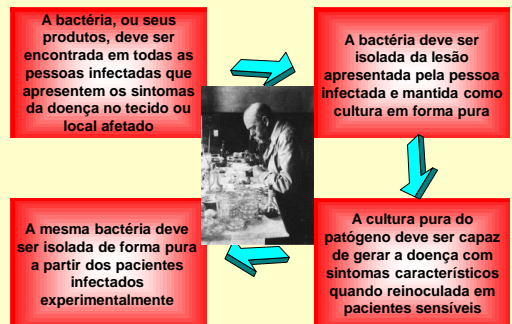
Organização do Linfonodo



O Processo Infeccioso



Postulados de Koch (1843-1910)



Versão Molecular dos Postulados de Koch

- 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 resposta imunológicas pelo produto do gene estudado.

Obs: **Ilhas genômicas** ou **ilhas de patogenicidade** – conjunto de genes herdados em conjunto capazes de contribuírem para o potencial patogênico de uma espécie.



The Nobel Prize in Medicine 2005



Barry Marshall



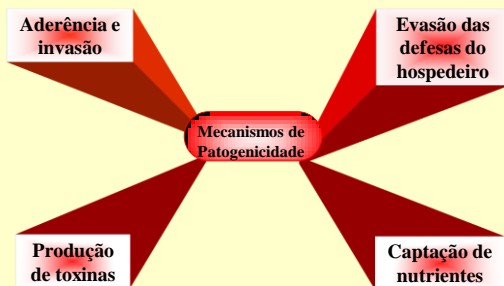
Robin Warren



Helicobacter pylori - gastrite, úlcera péptica

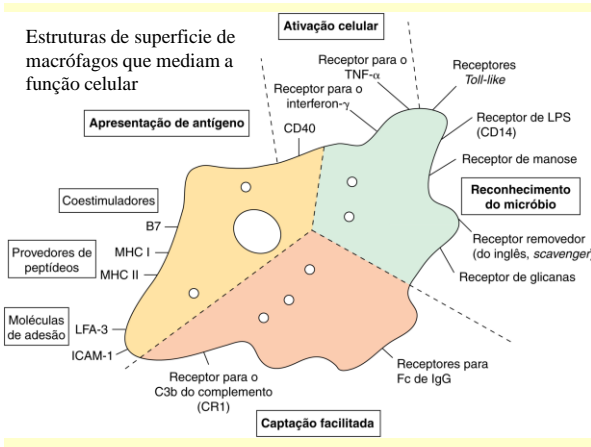
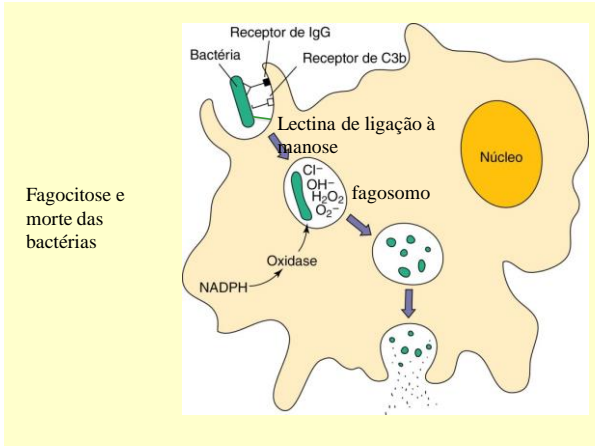
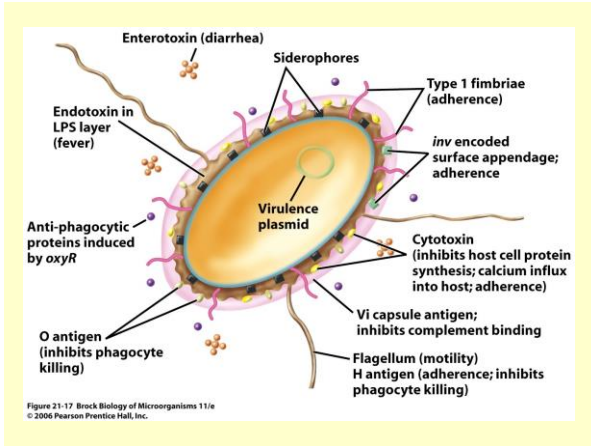
http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005

Principais estratégias de virulência em bactérias



Principais estratégias de virulência em bactérias





Superfície celular	Virus		Bactérias Gram-positivas				Bactérias Gram-negativas				Fungos		Protozoários				
	T	L	DNA	LP	PG	LTA	DNA	PG	LPS	Flagelina	Zimosan	Manana	DNA	Ancoras de GPI			
Intracelular	TLR9	TLR3	TLR9	NOD2	NALP3	NALP3	TLR2	NOD2	NALP3	TLR2	TLR4	TLR5	TLR2	TLR2	TLR2	TLR4	TLR9

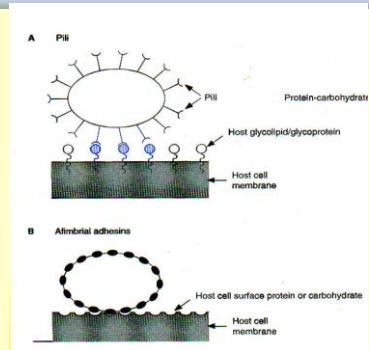
Padrões moleculares associados ao patógeno

GP, glicoproteína; LP, lipoproteína; LPS, lipolissacarídeo; PG, peptídeoglicano; LTA, ácido lipoteicoico; TLR, toll like receptor

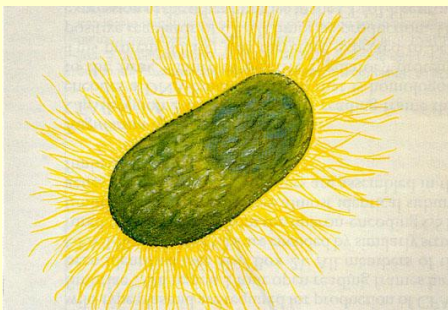
Estratégias de patogenicidade voltadas para colonização e/ou invasão

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

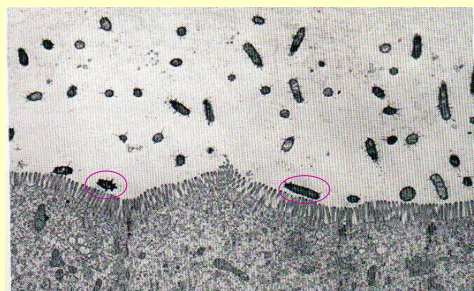
Aderência mediada por adesinas fimbrias ou afimbriais



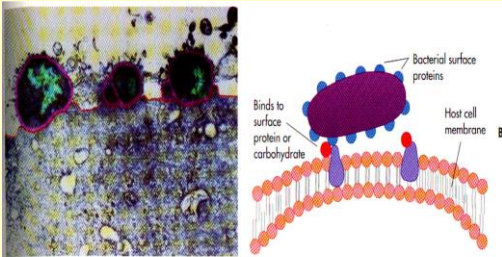
Fimbrias de *E. coli* enterotoxigênica



Aderência mediada por fimbrias de *Escherichia coli* enterotoxigênica ao epitélio intestinal



Adesinas afimbriais

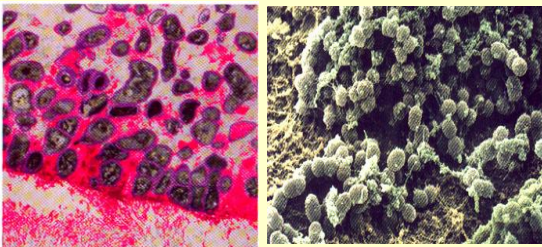


Aderência de *N. gonorrhoea* ao epitélio uretral

Aderência mediada por adesinas afimbriais

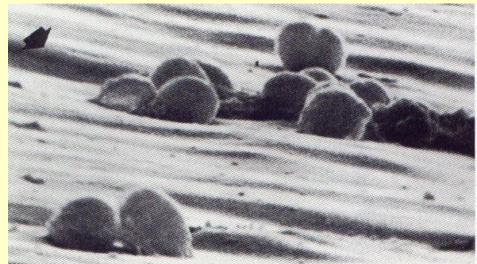


Formação de biofilmes

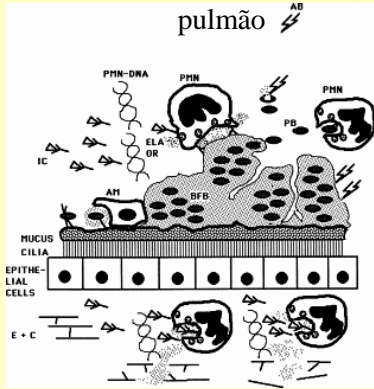


Streptococcus mutans em placa dentária

Formação de biofilme bacteriano em material plástico

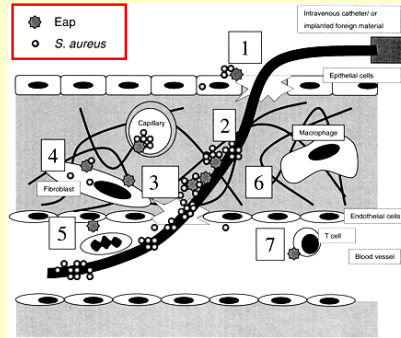


Biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* no pulmão



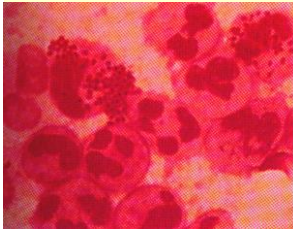
BFP- Biofilm forming bacteria
 AM- Alveolar macrophages
 ELA- granulocyte elastase
 OR- oxygen radicals
 IC= immune complex

Adesina Eap de *Staphylococcus aureus*

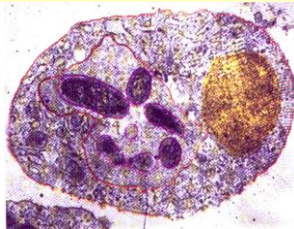


1. Células epiteliais
2. Catéter
3. Auto-agregação
4. Fibroblastos
5. Endotélio
6. Macrófagos
7. Células T

Invasão de células por bactérias

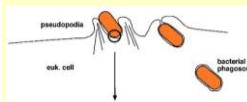


Neisseria gonorrhoea

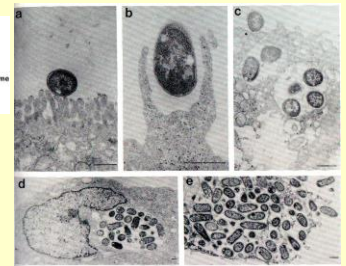


Salmonella typhimurium

Invasão de células por bactérias



- *Salmonella* (T3SS)
- *Shigella* (T3SS)
- *Yersinia* (Invasina)
- *Listeria* (Invasina)



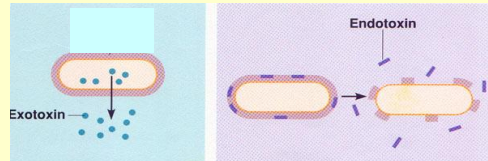
Invasão de enterócito por *Salmonella*

Principais estratégias de virulência em bactérias

Mecanismos de Patogenicidade

Produção de toxinas

Estratégias de virulência bacteriana baseadas na 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.

Principais estratégias de virulência em bactérias

Mecanismos de Patogenicidade

Produção de toxinas

Exotoxinas

- Toxinas tipo A e B
- Toxinas injetadas
- Toxinas líticas
- Toxinas tipo superantígenos
- Enzimas hidrolíticas

Endotoxinas

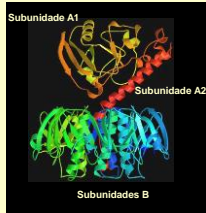
- Lipopolissacarídeo (LPS) (G-)
- Peptidoglicano (G+)
- Ácido teicóico (G+)

Fatores que Causam Danos no Hospedeiro

Exotoxinas

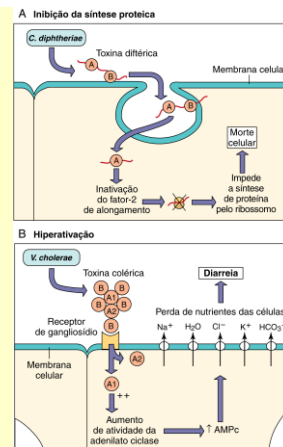
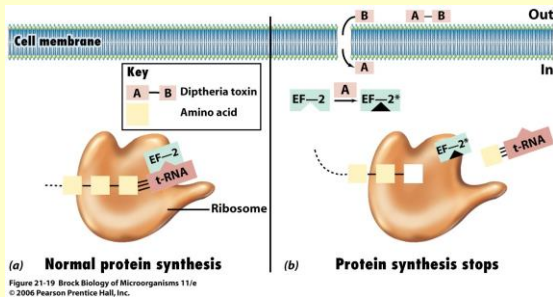
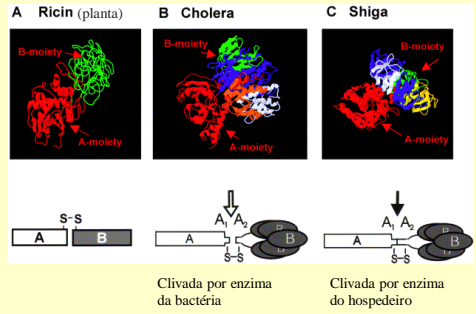
- toxinas tipo A e B
- toxinas que rompem membranas
- tipo superantígenos
- toxinas injetadas
- enzimas hidrolíticas

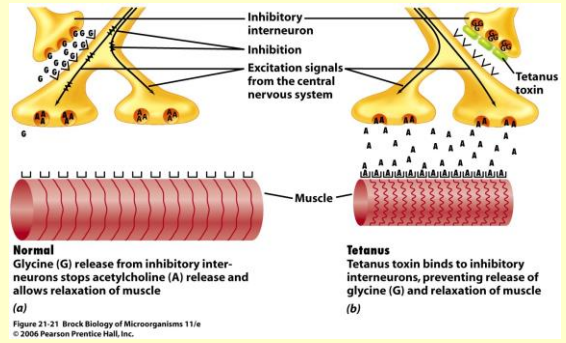
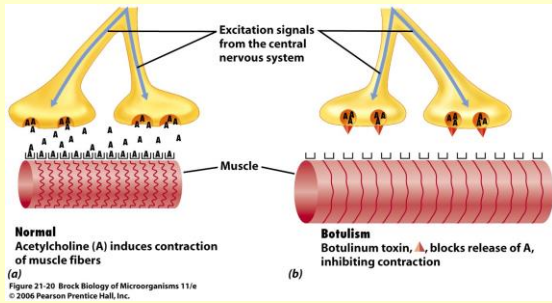
Toxina do tipo AB (toxina de cólera)



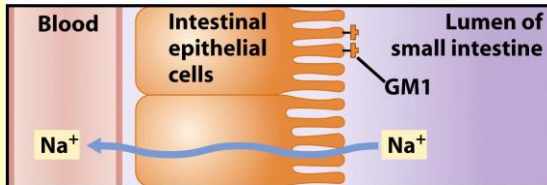
- . Toxina A de *P. aeruginosa*
- . Toxina diftérica (*C. diphtheriae*)
- . Toxina pertussis (*B. pertussis*)
- . Toxina colérica (*V. cholerae*)
- . Toxina LT (*E. coli*)
- . Toxina botulínica (*C. botulinum*)

Toxinas tipo AB

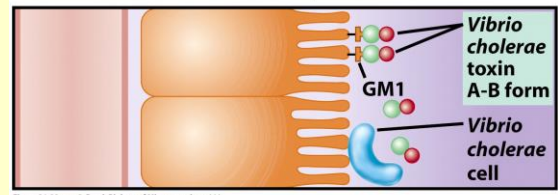




1. Normal ion movement, Na^+ from lumen to blood, no net Cl^- movement



2. Colonization and toxin production



3. Activation of epithelial adenyl cyclase by cholera toxin

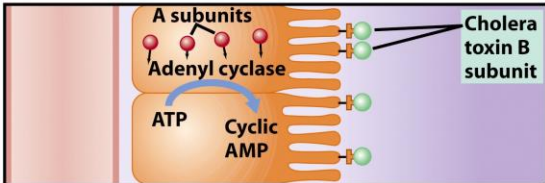


Figure 21-22 part 3 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

4. Na^+ movement blocked, net Cl^- movement to lumen

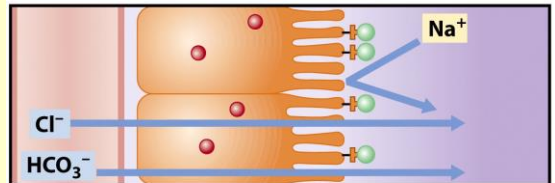


Figure 21-22 part 4 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

5. Massive water movement to the lumen

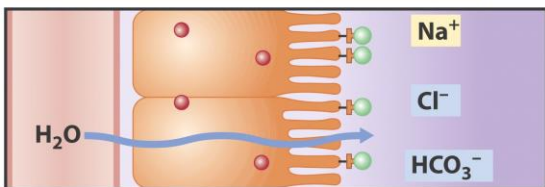
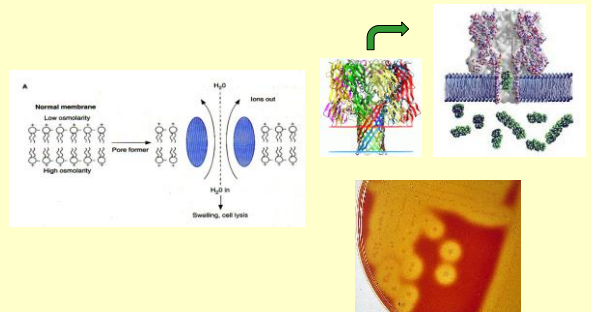


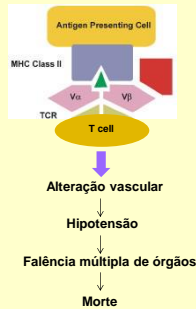
Figure 21-22 part 5 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Toxinas que rompen membranas (hemolisinas)

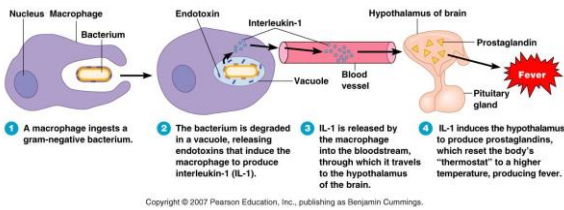
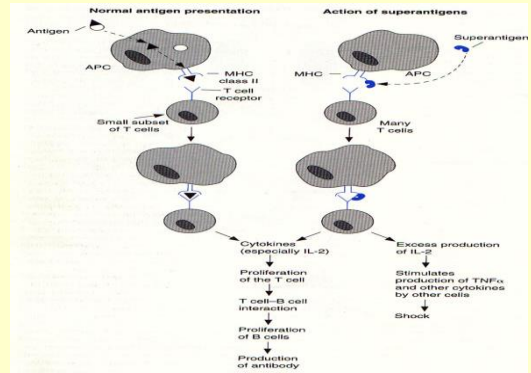


Superantígenos

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

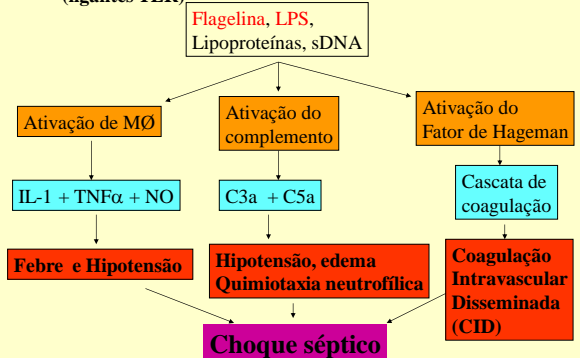


Mecanismo de ação dos superantígenos



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Inflamação e choque séptico causado por bactérias (ligantes TLR)



Enzimas Hidrolíticas

- hialuronidase
- proteases
- DNases
- colagenases

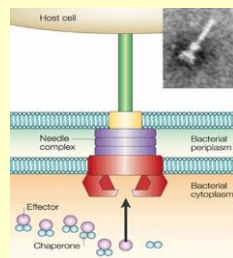
Degradam componentes da matrix extracelular

Sistemas de secreção

- Tipo I – independente de *sec*
 - α -hemolisina de *Escherichia coli*
- Tipo II – via principal de secreção (*sec*); depende de peptídeo sinal
 - pululanase de *Klebsiella*
- Tipo III – contato com hospedeiro
 - Yop, *Xanthomonas*
- Tipo IV – sistemas de conjugação
 - *Agrobacterium*, toxina pertussis
- Autotransportadores (tipo V)
 - Dependente de *sec*; citotoxina de *H. pylori*

Toxinas Injetadas pelo Sistema de Secreção Tipo III

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



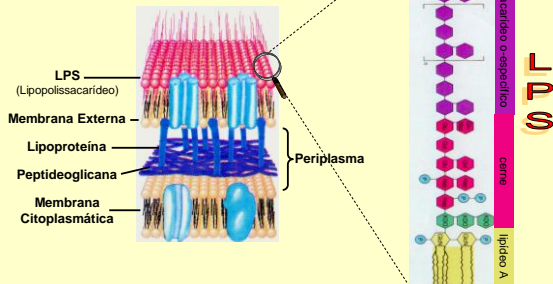
Fatores que Causam Danos no Hospedeiro

Endotoxinas

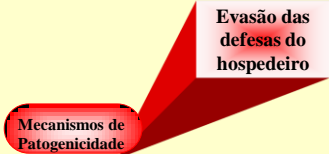
- LPS (G-)
- peptídeoglicana e ác. teicóico (G+)

Endotoxinas (Lipopolissacarídeos- LPS)

Bactérias Gram Negativas



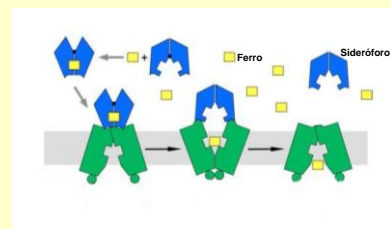
Principais estratégias de virulência em bactérias



Estratégias 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.

Sistema de Captação de Ferro



Sideróforo: quelante de ferro de alta afinidade

Principais estratégias de virulência em bactérias

Mecanismos de Patogenicidade

Captação de nutrientes

Estratégias de evasão do sistema imune



s-IgA protease
(degradação de IgA)

Indução de apoptose
(destruição de macrófagos)

Cápsula (K)
(bloqueia ação de complemento)

Toxina (Leucocidina)
(inviabiliza os fagócitos)

Varição antigênica
(escape dos anticorpos)

Revisão

- 1 – Como você diferenciaria patogenicidade e virulência?
- 2 – O que é fator de virulência?
- 3 – Quais as principais etapas do processo infeccioso?
- 4 – O que é um patógeno oportunista?
- 5 – O que definem os postulados de Koch?
- 6 – Quantos e quais são os postulados de Koch?
- 7 – Como os postulados de Koch foram modificados em sua versão molecular?
- 8 – Quais os principais mecanismos de patogenicidade encontrados em bactérias de interesse médico?
- 9 – Explique como é feita a colonização bacteriana em tecidos do hospedeiro mamífero?
- 10 – Quais as diferenças entre (exo)toxinas e endotoxinas?
- 11 – O que é um super-antígeno?
- 12 – O que é um sideróforo?
- 13 – Quais as principais estratégias de evasão de resposta imunológica expressas por bactérias?
- 14 – Quais são as principais vias de transmissão de patógenos bacterianos?