

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

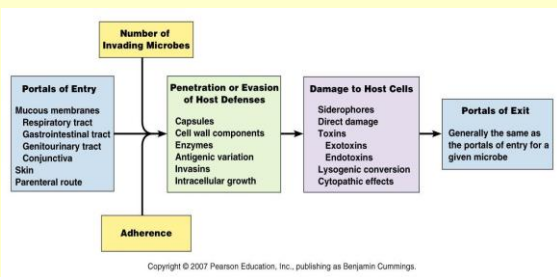
- Capacidade relativa de um microrganismo causar dano (doença) em um hospedeiro. - **quantitativa**

Estágios de evolução de uma doença infecciosa

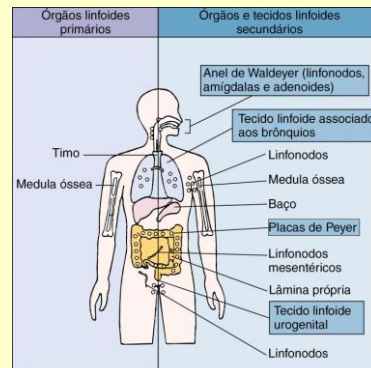
- **Período de incubação** - intervalo entre a infecção inicial e o surgimento dos primeiros sintomas;
- **Período prodrômico** - fase que se caracteriza pelos sintomas iniciais da doença;
- **Período da doença** - fase em que a doença se manifesta por completo;
- **Período de declínio** - os sinais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

Vias de transmissão de um patógeno

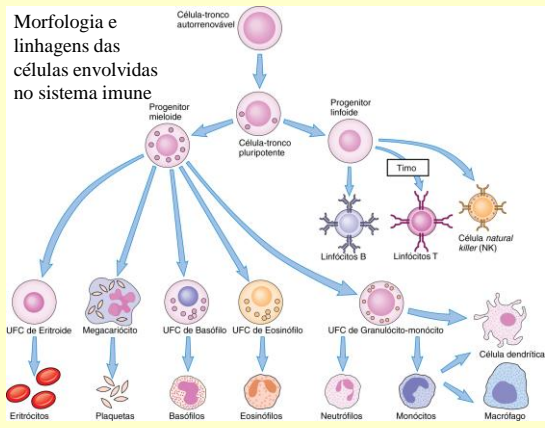
- **Transmissão por contato**
 - . direto - pessoa a pessoa (DST, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *C. diphtheriae*);
 - . indireto - fômites (*C. tetani*; cocos gram +);
 - . aerossóis ou perdigotos (vírus, *S. pneumoniae*, *Bordetella pertussis*);
- **Transmissão por veículos** - água (*V. cholerae*),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



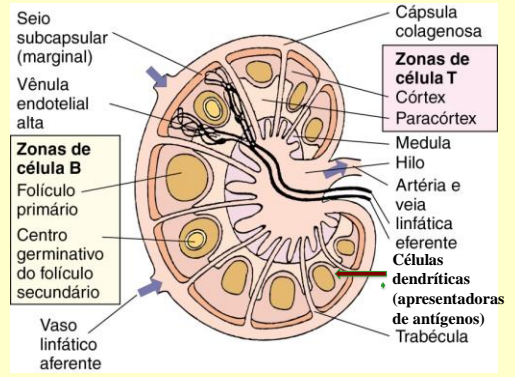
Orgãos do Sistema Imune



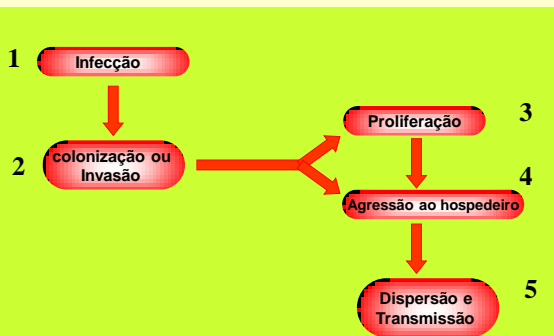
Morfologia e linhagens das células envolvidas no sistema imune



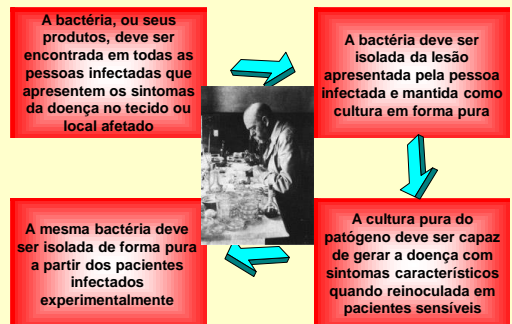
Organização do Linfonodo



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



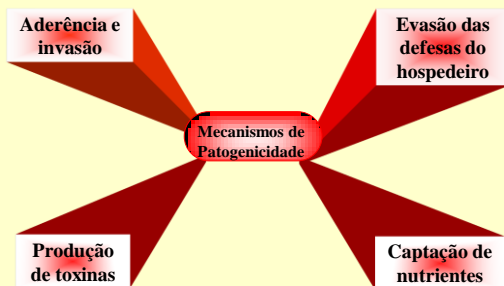
Robin Warren



Helicobacter pylori - gastrite, úlcera péptica

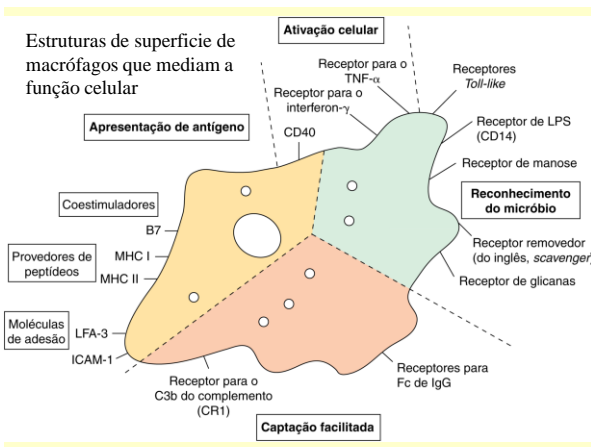
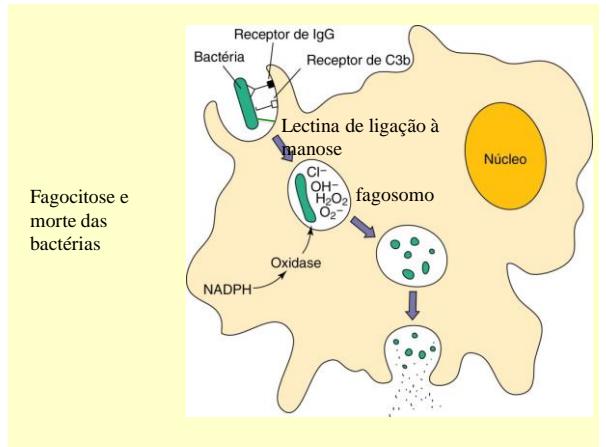
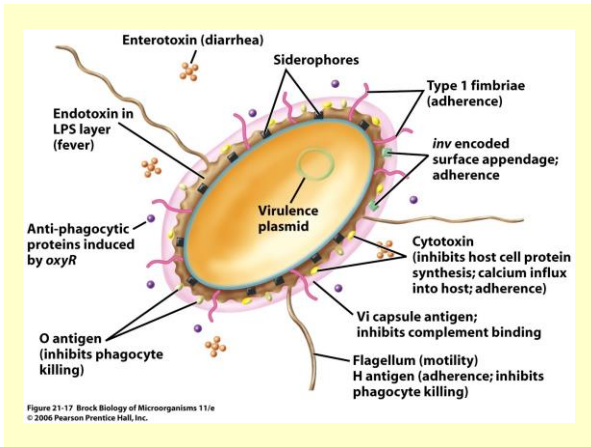
http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005

Principais estratégias de virulência em bactérias



Principais estratégias de virulência em bactérias





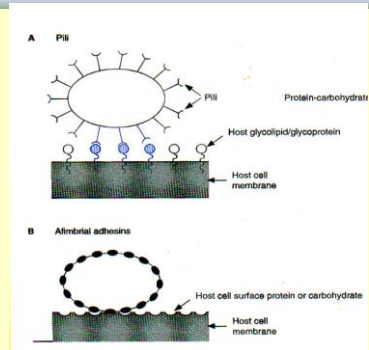
Superfície celular	Virus		Bactérias Gram-positivas			Bactérias Gram-negativas			Fungos		Protozoários	
	T	L	DNA	LP	PG	DNA	PG	LPS	Zimosan	Manana	Âncoras de GPI	
Intracelular	TLR9	TLR3	TLR9	NOD2	NOD2	TLR9	NOD2					TLR9
Superfície celular	TLR2, 4	TLR3, 7/8; NALP3; RIG-1; MDAS	TLR2, 6	TLR2, 4	TLR2, 4	TLR2, 4	TLR2, 4, 6	TLR2, 4, 6	TLR2, 4	TLR2, 4	TLR2, 4	TLR2, 4

Padrões moleculares associados ao patógeno

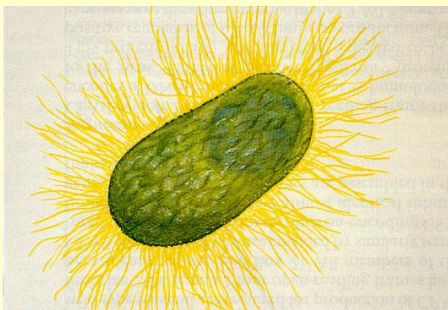
Estratégias de patogenicidade voltadas para colonização e/ou invasão

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

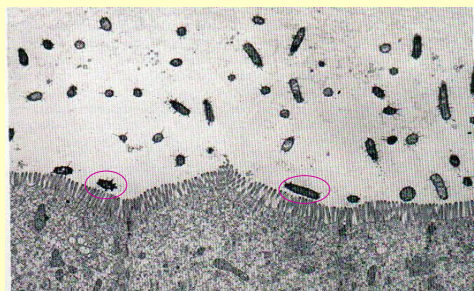
Aderência mediada por adesinas fimbrias ou afimbriais



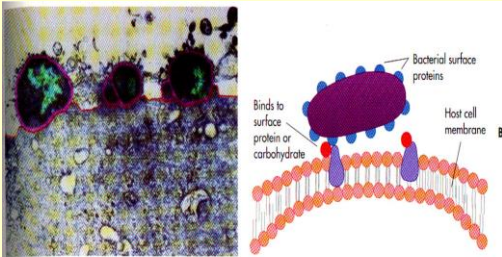
Fimbrias de *E. coli* enterotoxigênica



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



Adesinas afimbriais

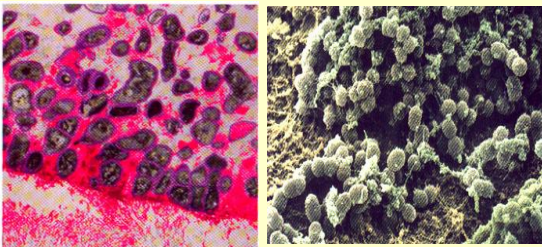


Aderência de *N. gonorrhoea* ao epitélio uretral

Aderência mediada por adesinas afimbriais

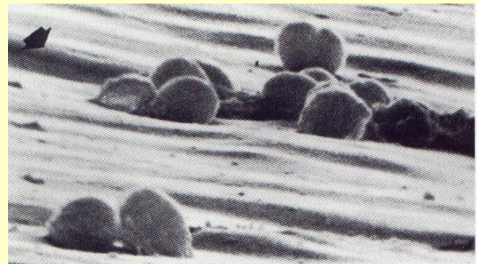


Formação de biofilmes

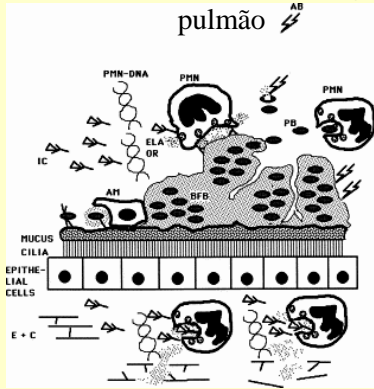


Streptococcus mutans em placa dentária

Formação de biofilme bacteriano em material plástico

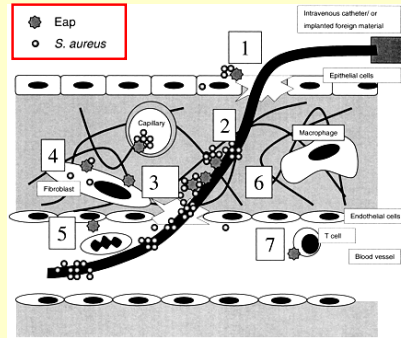


Biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* no pulmão



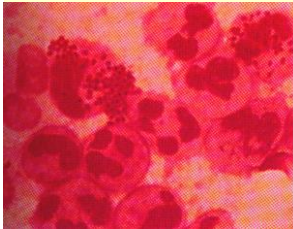
BFP- Biofilm forming bacteria
 AM- Alveolar macrophages
 ELA- granulocyte elastase
 OR- oxygen radicals
 IC- immune complex

Adesina Eap de *Staphylococcus aureus*

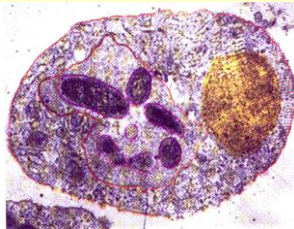


1. Células epiteliais
2. Catéter
3. Auto-agregação
4. Fibroblastos
5. Endotélio
6. Macrófagos
7. Células T

Invasão de células por bactérias

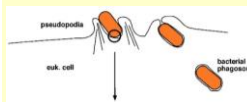


Neisseria gonorrhoea

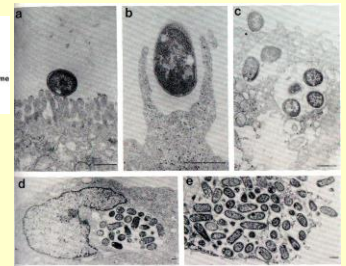


Salmonella typhimurium

Invasão de células por bactérias



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



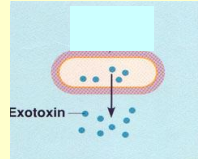
Invasão de enterócito por *Salmonella*

Principais estratégias de virulência em bactérias

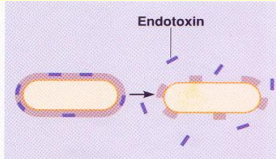
Mecanismos de Patogenicidade

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

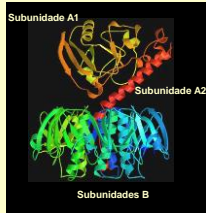
- Lipopolissacarídeo (LPS) (G-)
- Peptídeoglicano (G+)
- Ácido teicóico (G+)

Fatores que Causam Danos no Hospedeiro

Exotoxinas

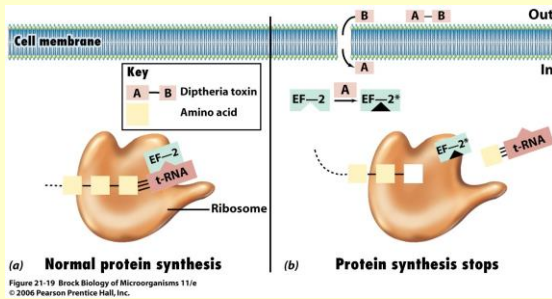
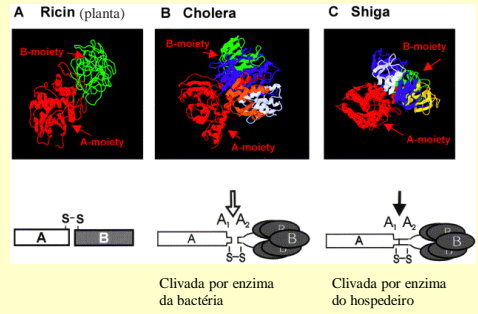
- toxinas tipo A e B
- toxinas que rompem membranas
- tipo surperantígenos
- toxinas injetadas
- enzimas hidrolíticas

Toxina do tipo AB (toxina de cólera)

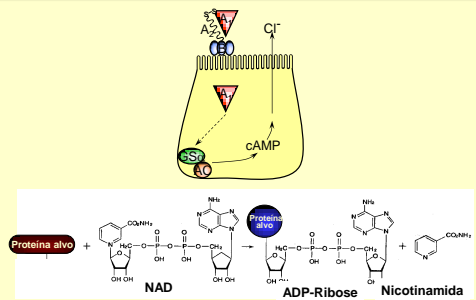


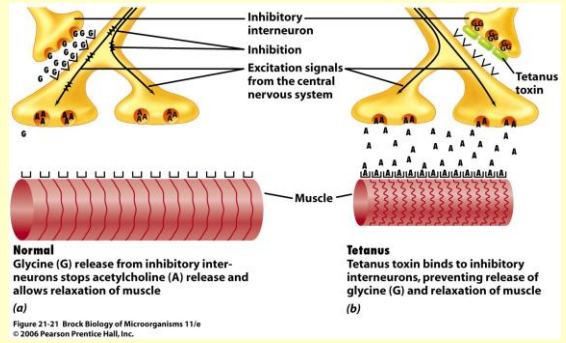
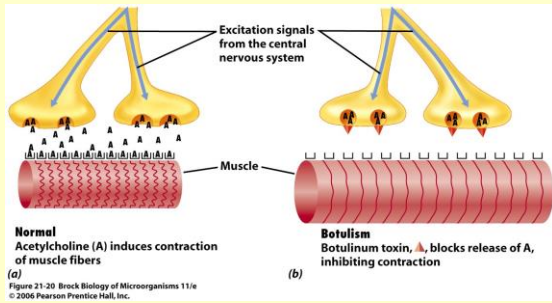
- . Toxina A de *P. aeruginosa*
- . Toxina diftérica (*C. diphtheriae*)
- . Toxina pertussis (*B. pertussis*)
- . Toxina colérica (*V. cholerae*)
- . Toxina LT (*E. coli*)
- . Toxina botulínica (*C. botulinum*)

Toxinas tipo AB

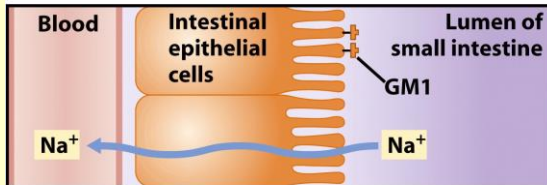


Mecanismo de ação de ADP-ribosilação de uma toxina do tipo AB

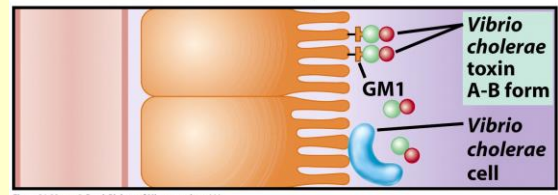




1. Normal ion movement, Na^+ from lumen to blood, no net Cl^- movement



2. Colonization and toxin production



3. Activation of epithelial adenyl cyclase by cholera toxin

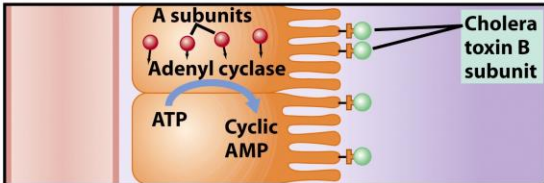


Figure 21-22 part 3 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

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

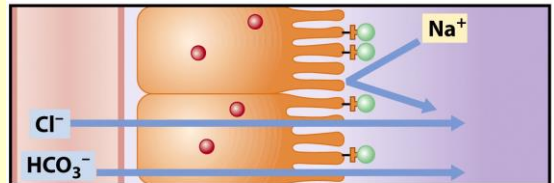


Figure 21-22 part 4 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

5. Massive water movement to the lumen

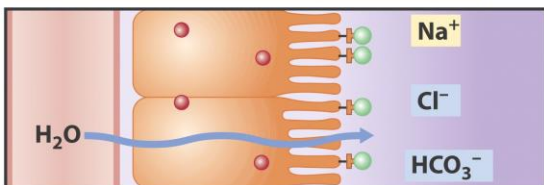
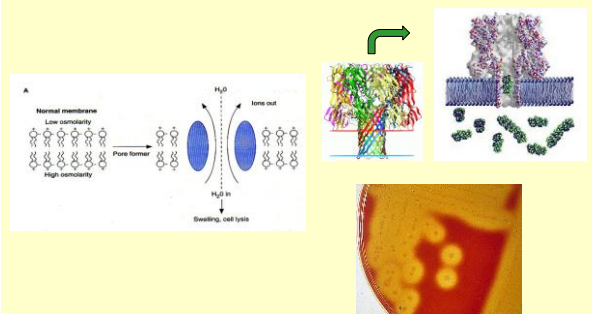


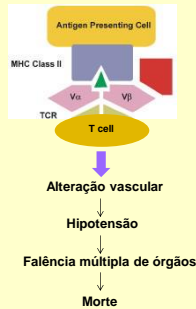
Figure 21-22 part 5 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Toxinas que rompen membranas (hemolisinas)

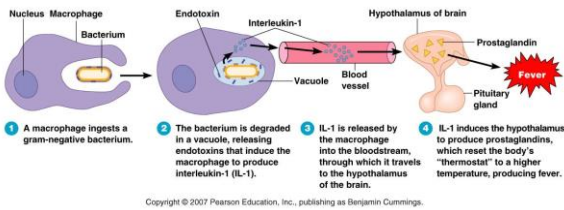
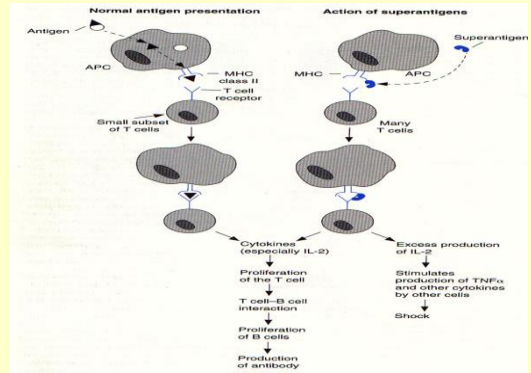


Superantígenos

- 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*).

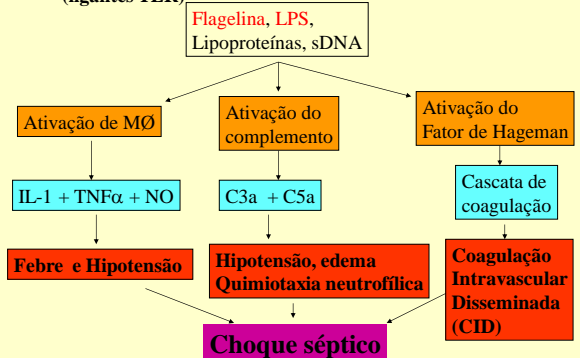


Mecanismo de ação dos superantígenos



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

Inflamação e choque séptico causado por bactérias (ligantes TLR)



Enzimas Hidrolíticas

- hialuronidase
- proteases
- DNases
- colagenases

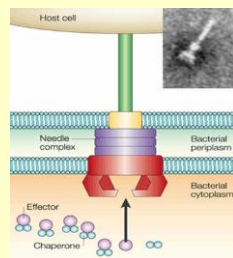
Degradam componentes da matrix extracelular

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*.



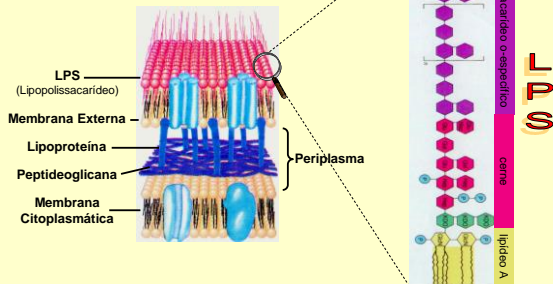
Fatores que Causam Danos no Hospedeiro

Endotoxinas

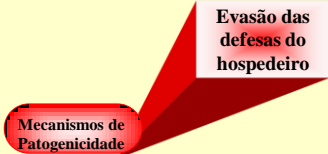
- LPS (G-)
- peptídeoglicana e ác. teicóico (G+)

Endotoxinas (Lipopolissacarídeos- LPS)

Bactérias Gram Negativas



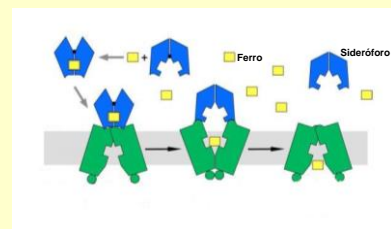
Principais estratégias de virulência em bactérias



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?