

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});
- **Infeccão 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

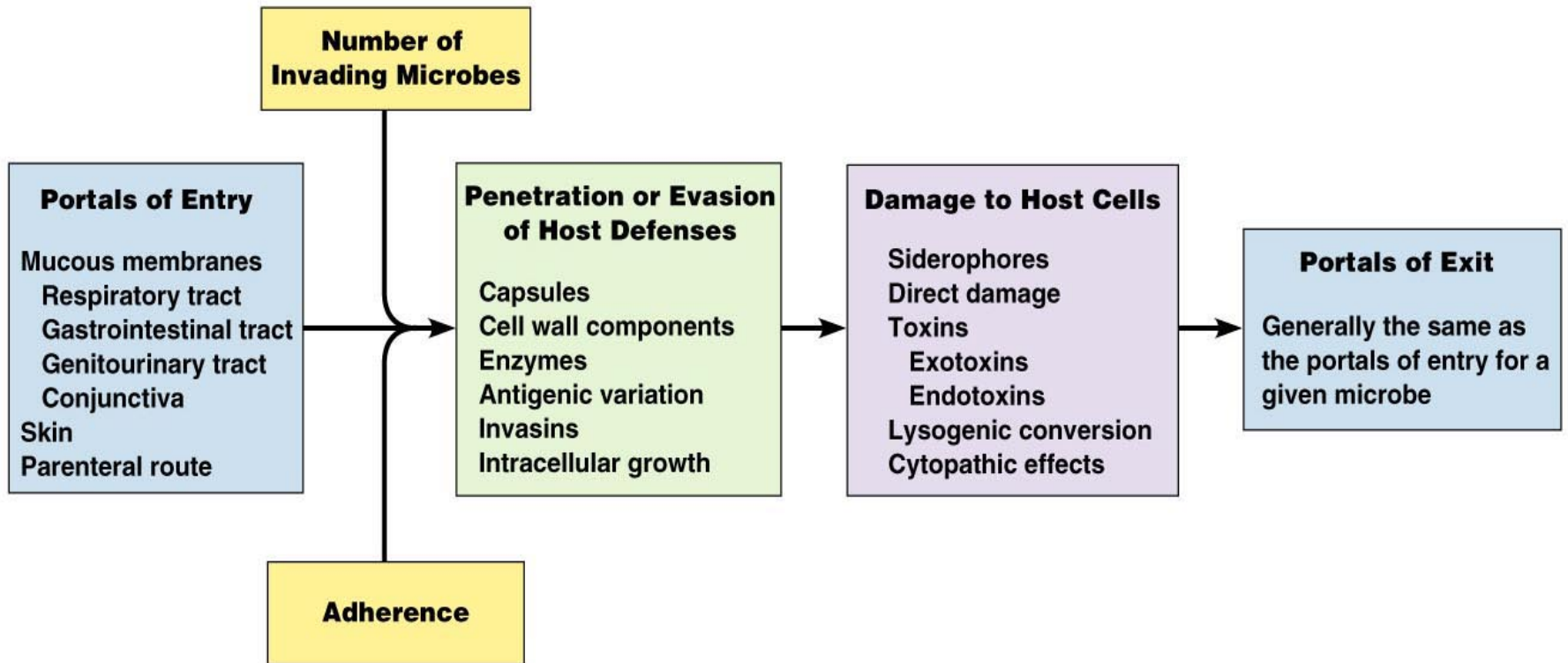
- Capacidade relativa de um microrganismo causar dano (doença) em um hospedeiro. - *quantitativa*

Estágios de evolução de uma doença infecciosa

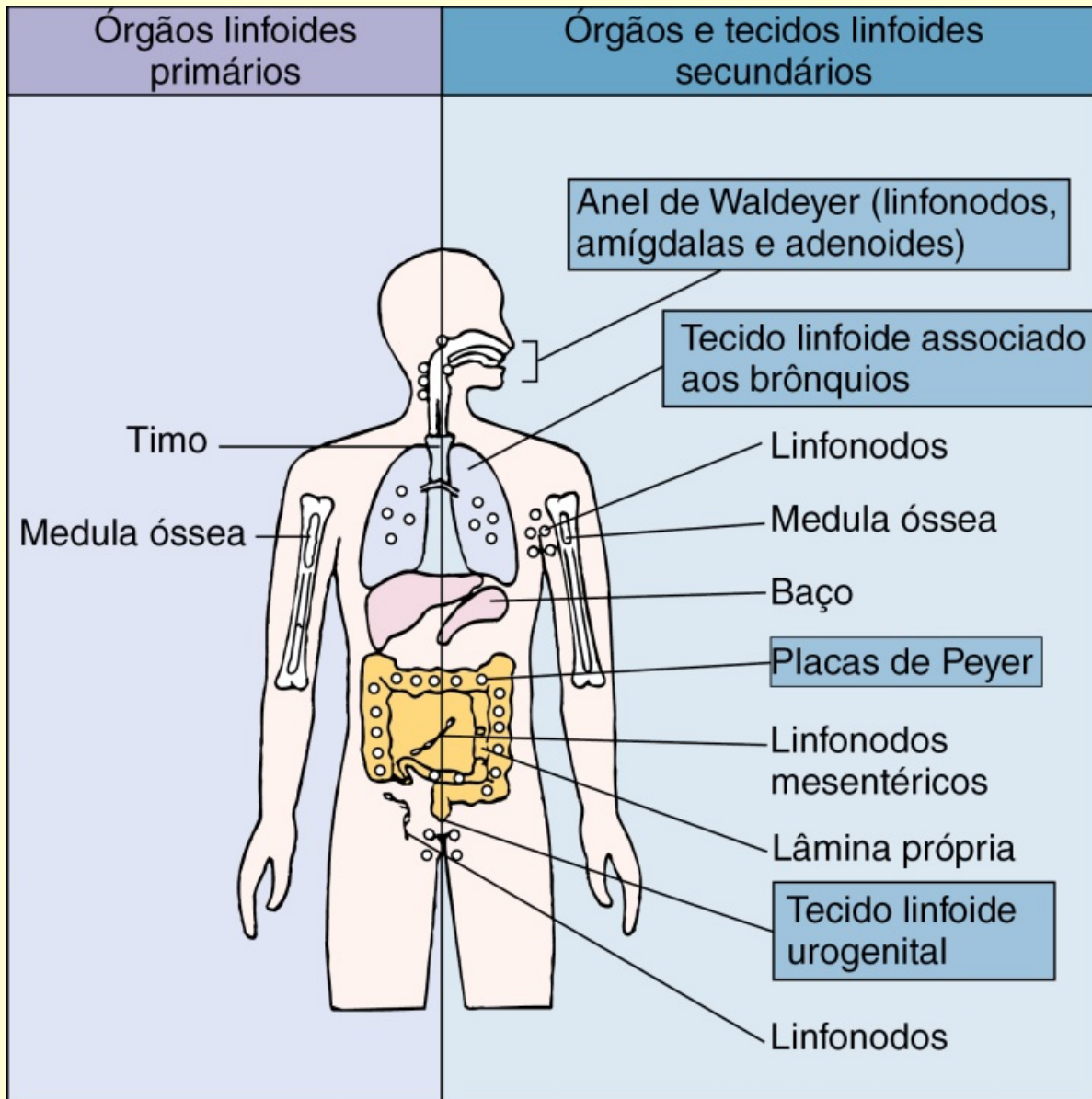
- **Período de incubação** - intervalo entre a infecção inicial e o surgimento dos primeiros sintomas;
- **Período prodrômico** - fase que se caracteriza pelos sintomas iniciais da doença;
- **Período da doença** - fase em que a doença se manifesta por completo;
- **Período de declínio** - os sinais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

Vias de transmissão de um patógeno

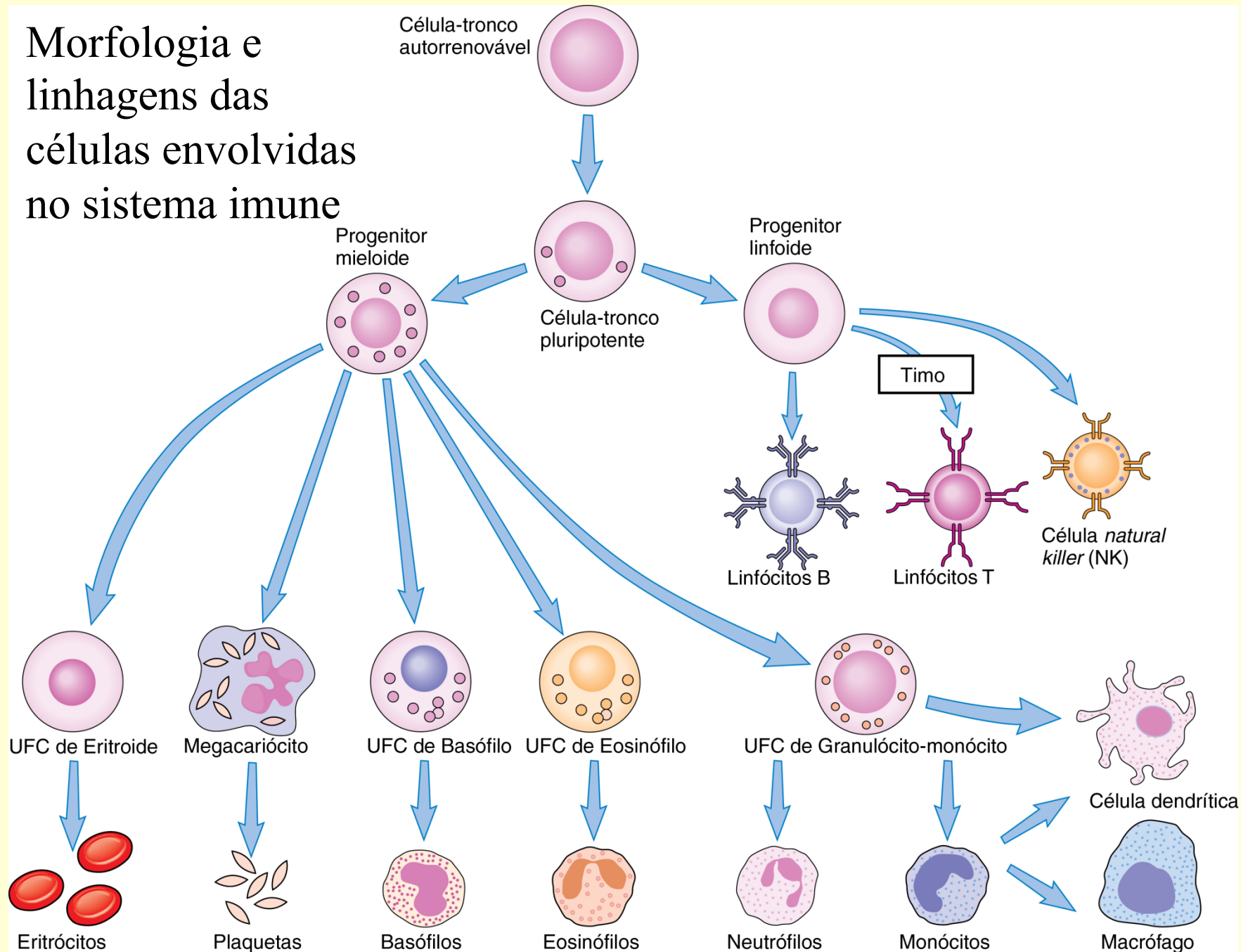
- **Transmissão por contato**
 - . direto - pessoa a pessoa (DST, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *C.diphtheriae*);
 - . indireto - fômites (*C. tetani*; cocos gram +);
 - . aerossóis ou perdigotos (vírus, *S.pneumonia*, *Bordetella pertussis*);
- **Transmissão por veículos** - água (*V.cholerae*), alimentos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



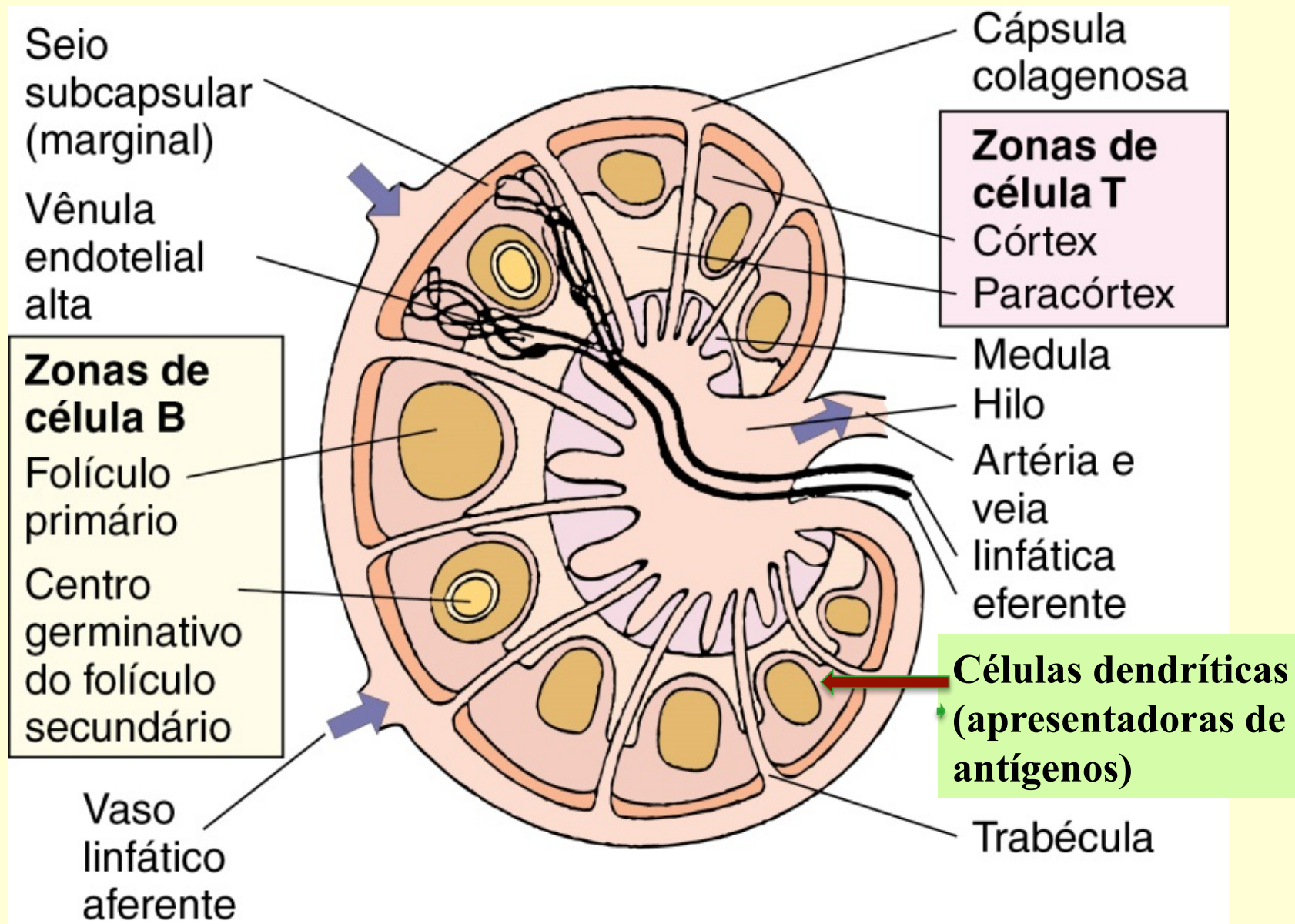
Órgãos do Sistema Imune



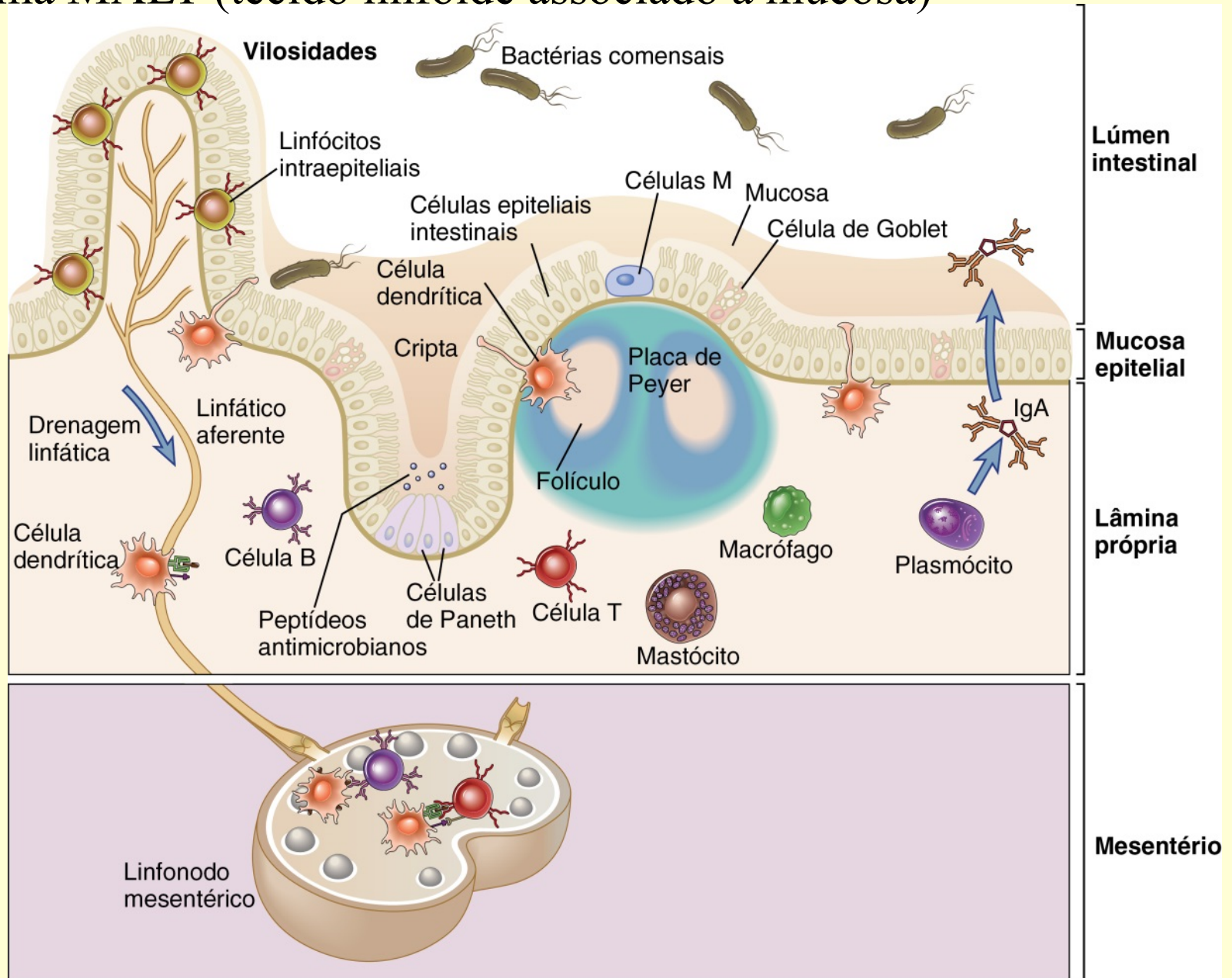
Morfologia e linhagens das células envolvidas no sistema imune



Organização do Linfonodo



Células linfoides estimuladas com Ag nas Placas de Peyer. Sistema MALT (tecido linfoide associado à mucosa)



Endogenous factors

Genetic immune defects
Pregnancy
Primary disease

Exogenous factors

Chemotherapy
Intravenous drug use
Primary infection

Immune
Deficiency

Direct disruption of immune integrity

Disruption of host-microbial symbiosis

Endogenous factors

Microbiota composition
Microbiota resilience
Defects in PRR signaling

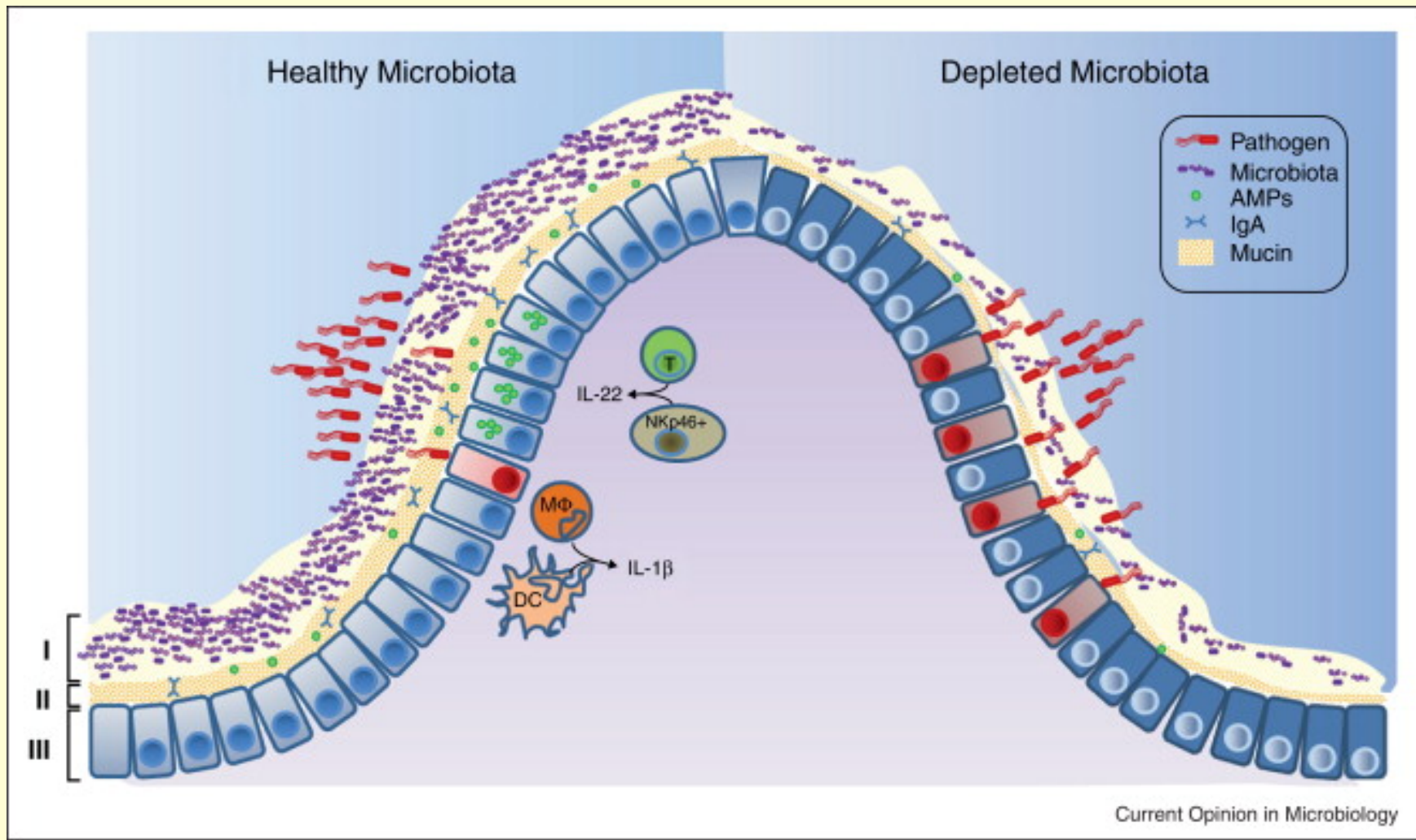
Exogenous factors

Antibiotics
Diet
Primary infection

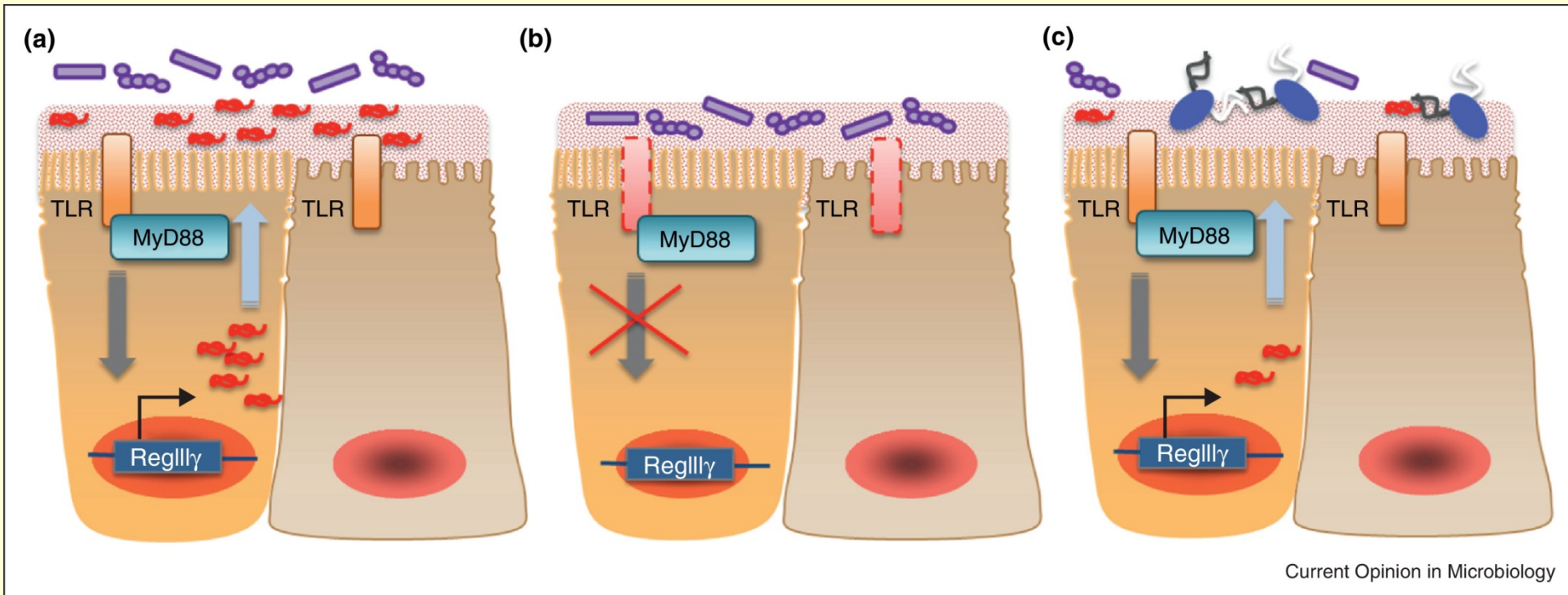
Dysbiosis

Susceptibility
to infection

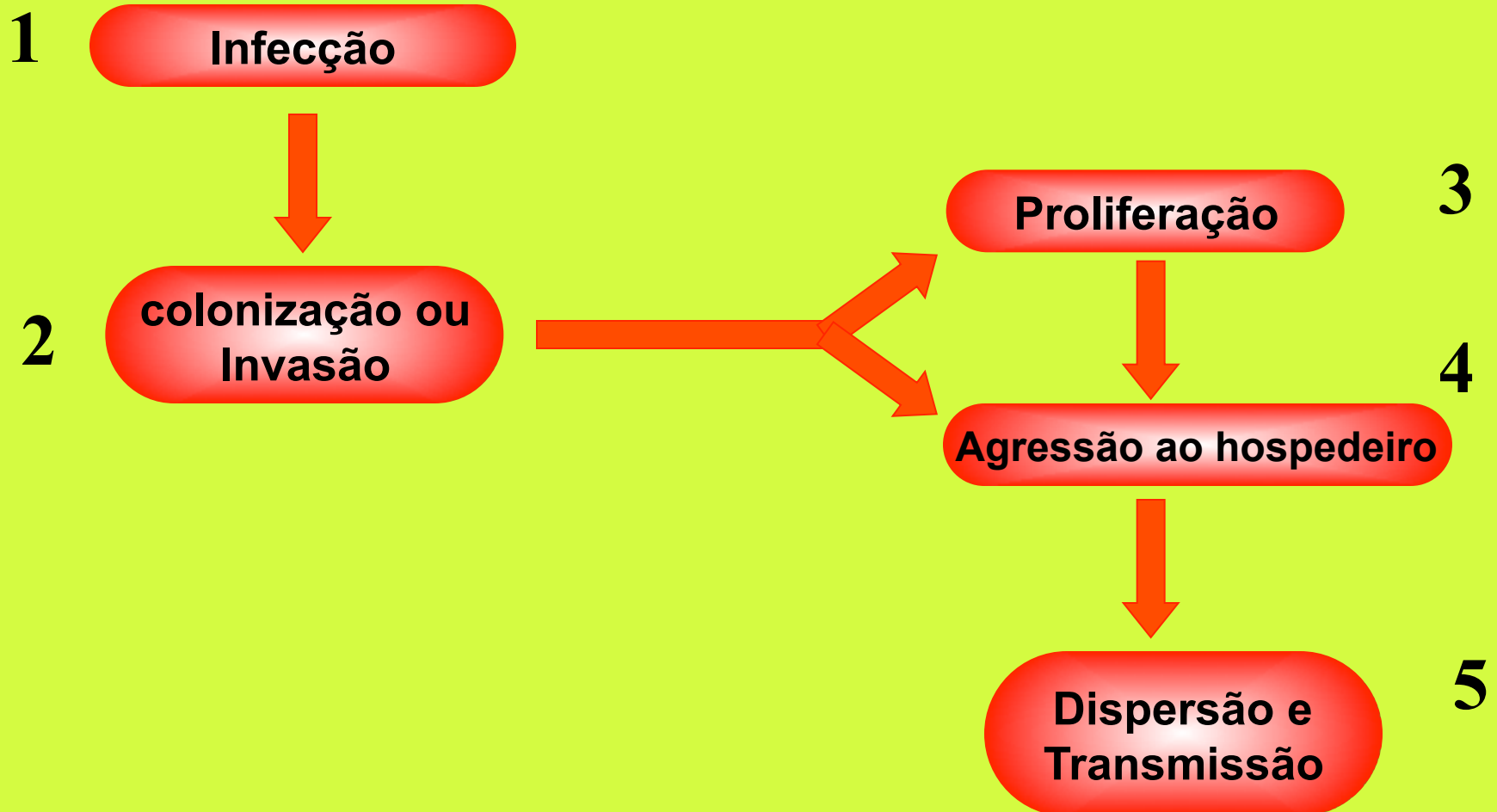
The intestinal microbiota promotes three levels of protection against enteric infection



The commensal microbiota primes barrier immunity



O Processo Infeccioso

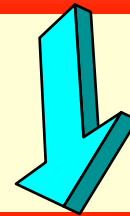


Postulados de Koch (1843-1910)

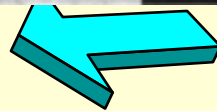
A bactéria, ou seus produtos, deve ser encontrada em todas as pessoas infectadas que apresentem os sintomas da doença no tecido ou local afetado



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



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



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

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 contribuir para o potencial patogênico de uma espécie.



The Nobel Prize in Medicine 2005



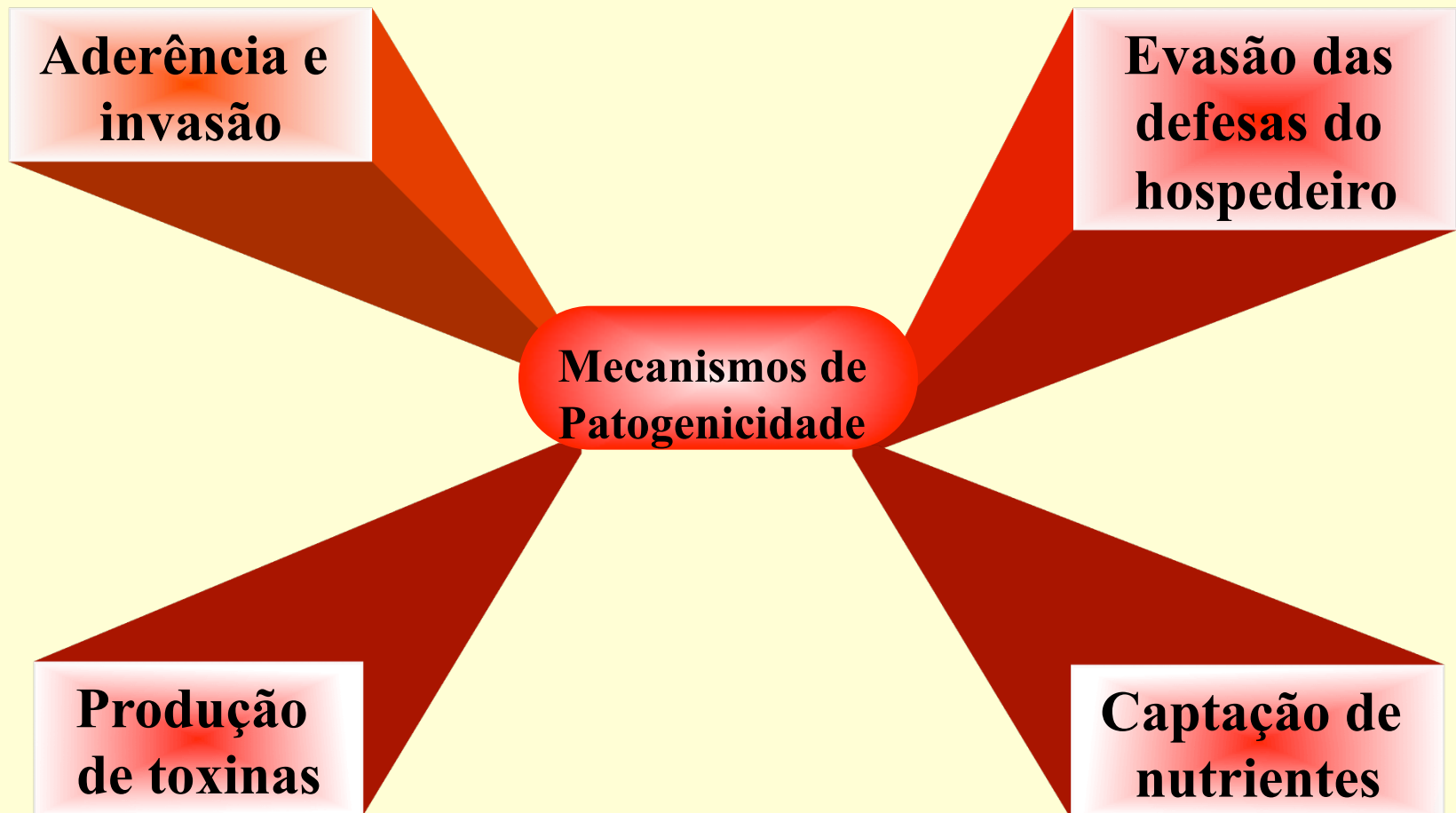
Barry Marshall Robin Warren



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

**Aderência e
invasão**

```
graph TD; A[Aderência e invasão] --- B(Mecanismos de Patogenicidade);
```

**Mecanismos de
Patogenicidade**

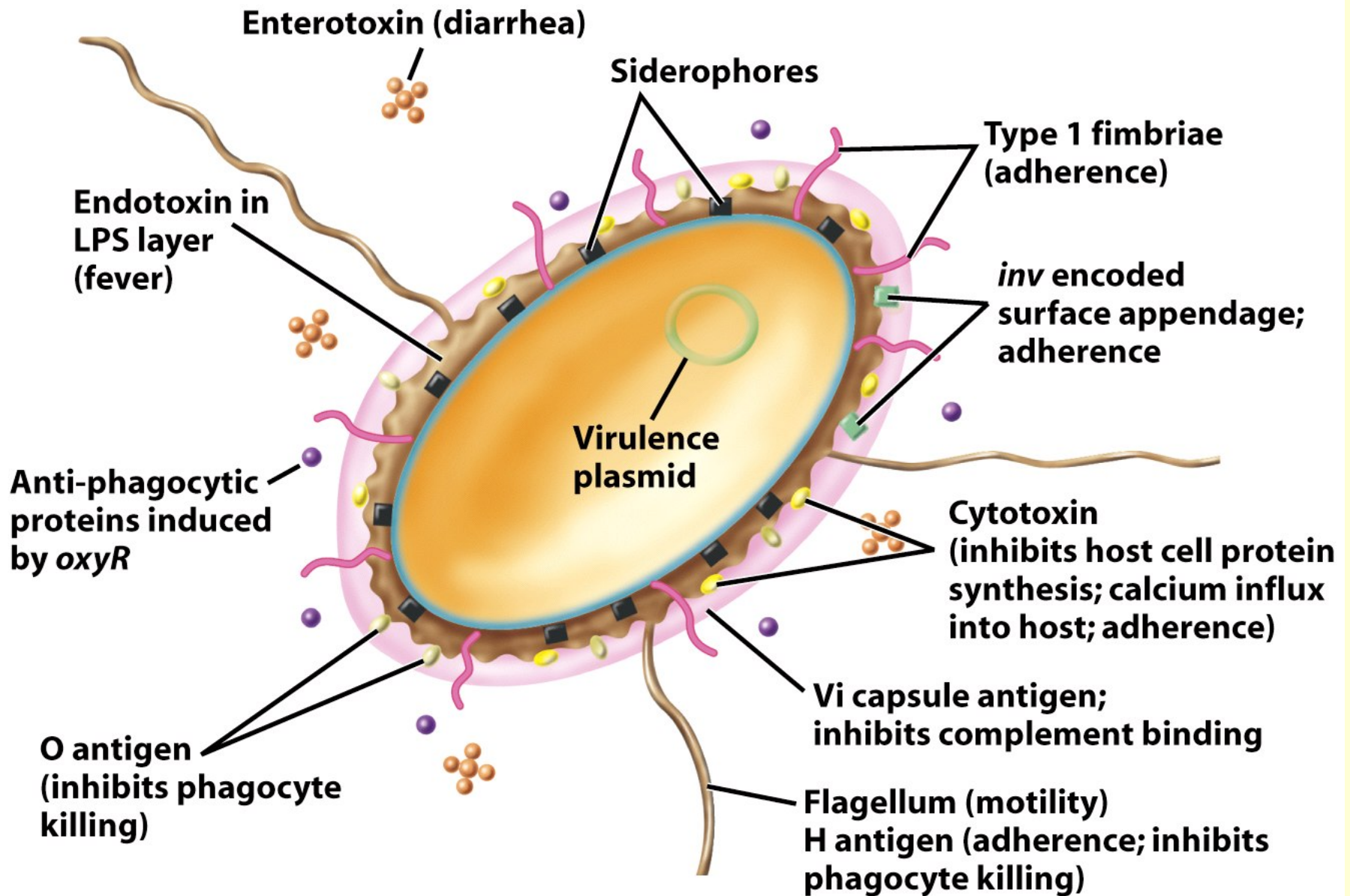
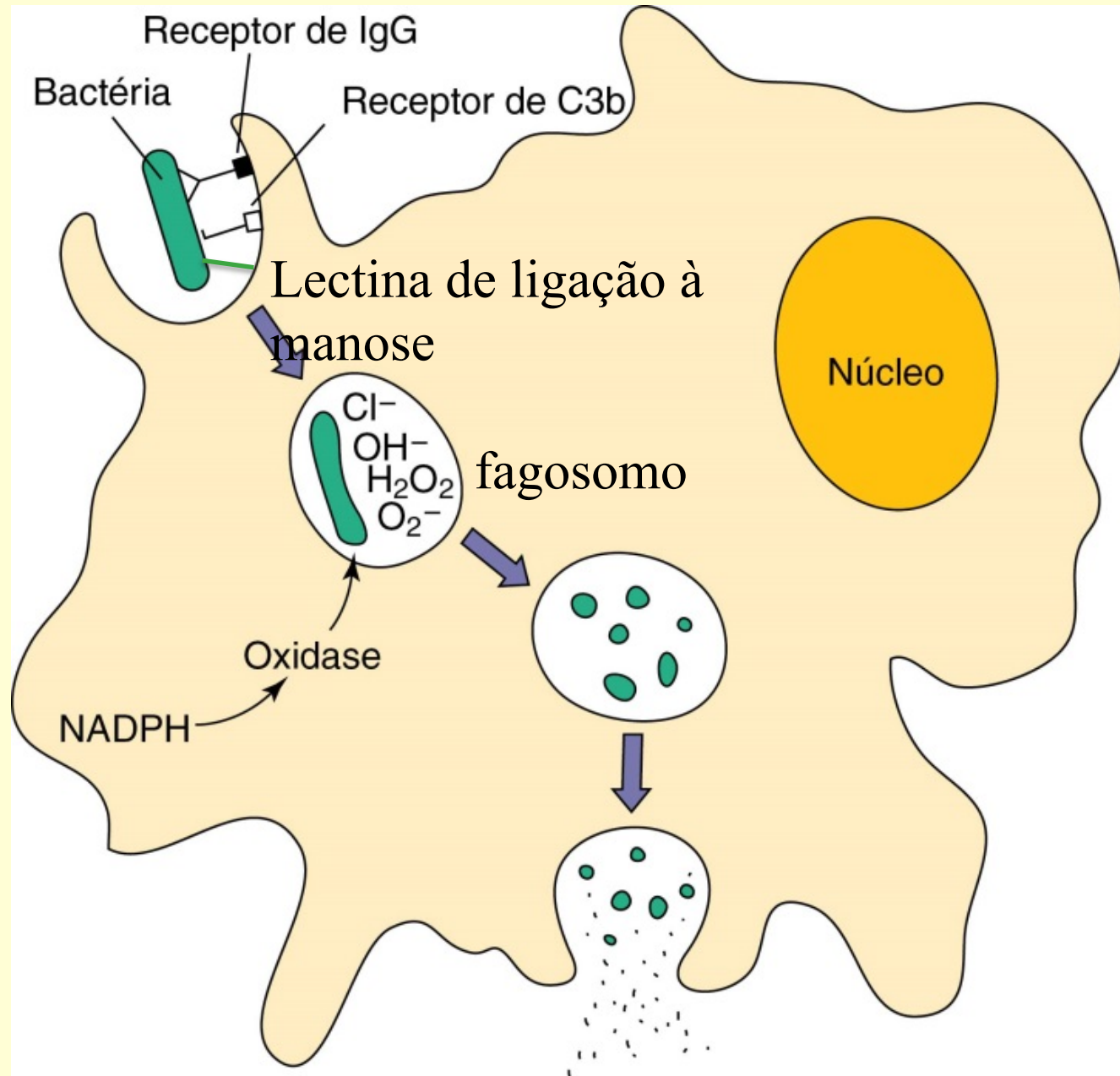
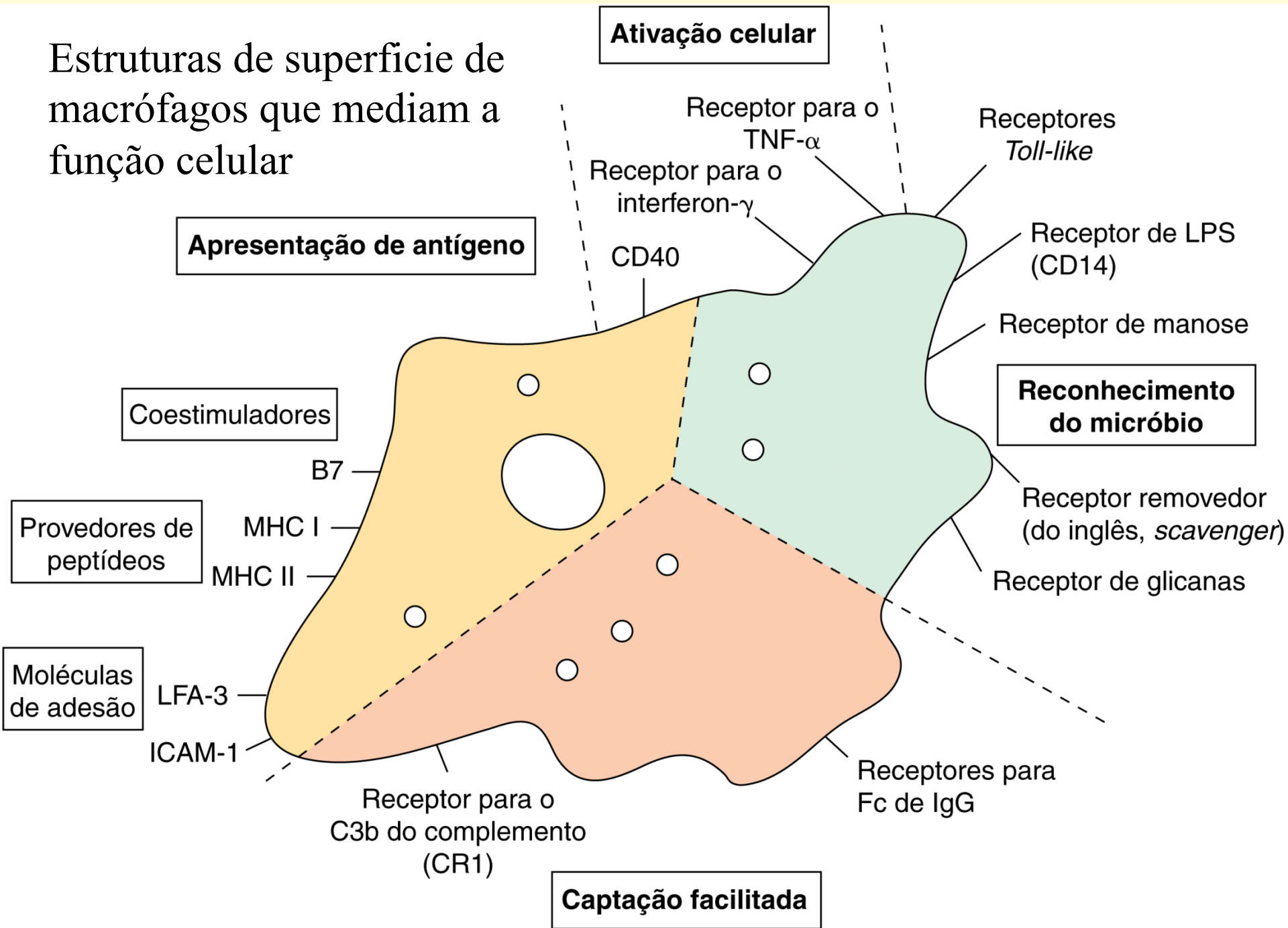


Figure 21-17 Brock Biology of Microorganisms 11/e
 © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Fagocitose e morte das bactérias



Estruturas de superfície de macrófagos que mediam a função celular



Ativação celular

Apresentação de antígeno

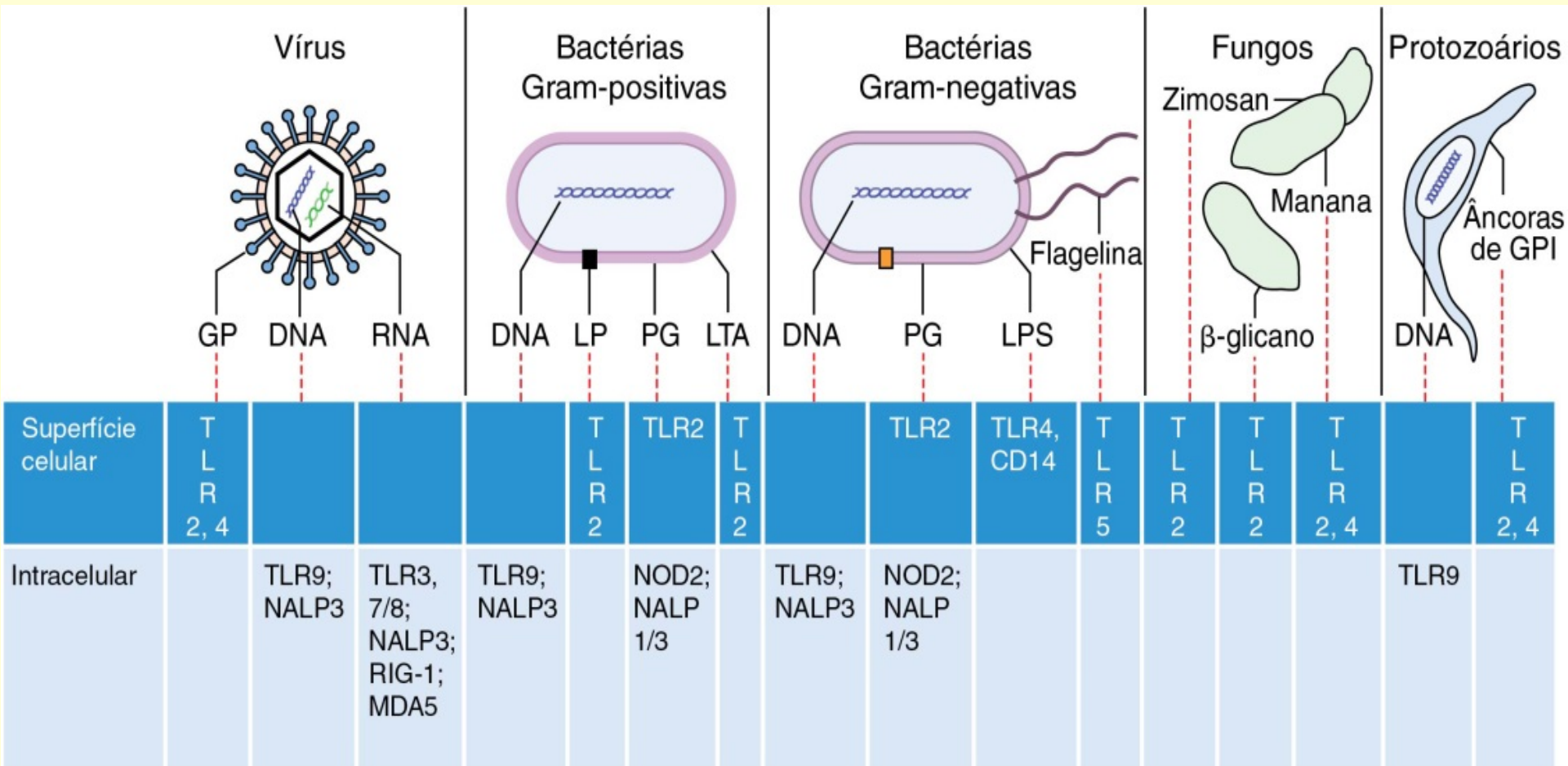
Coestimuladores

Provedores de peptídeos

Moléculas de adesão

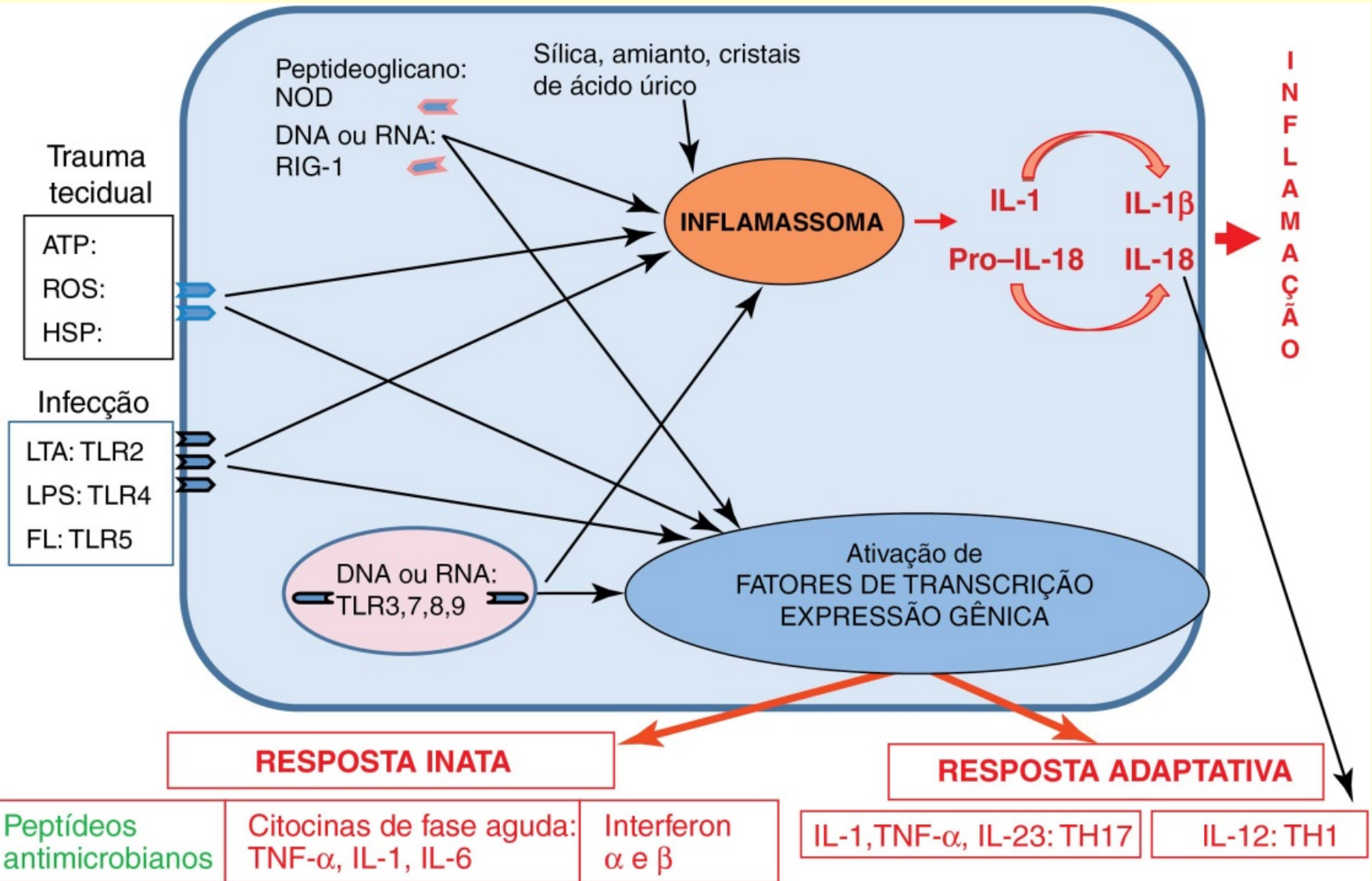
Reconhecimento do micróbio

Captação facilitada

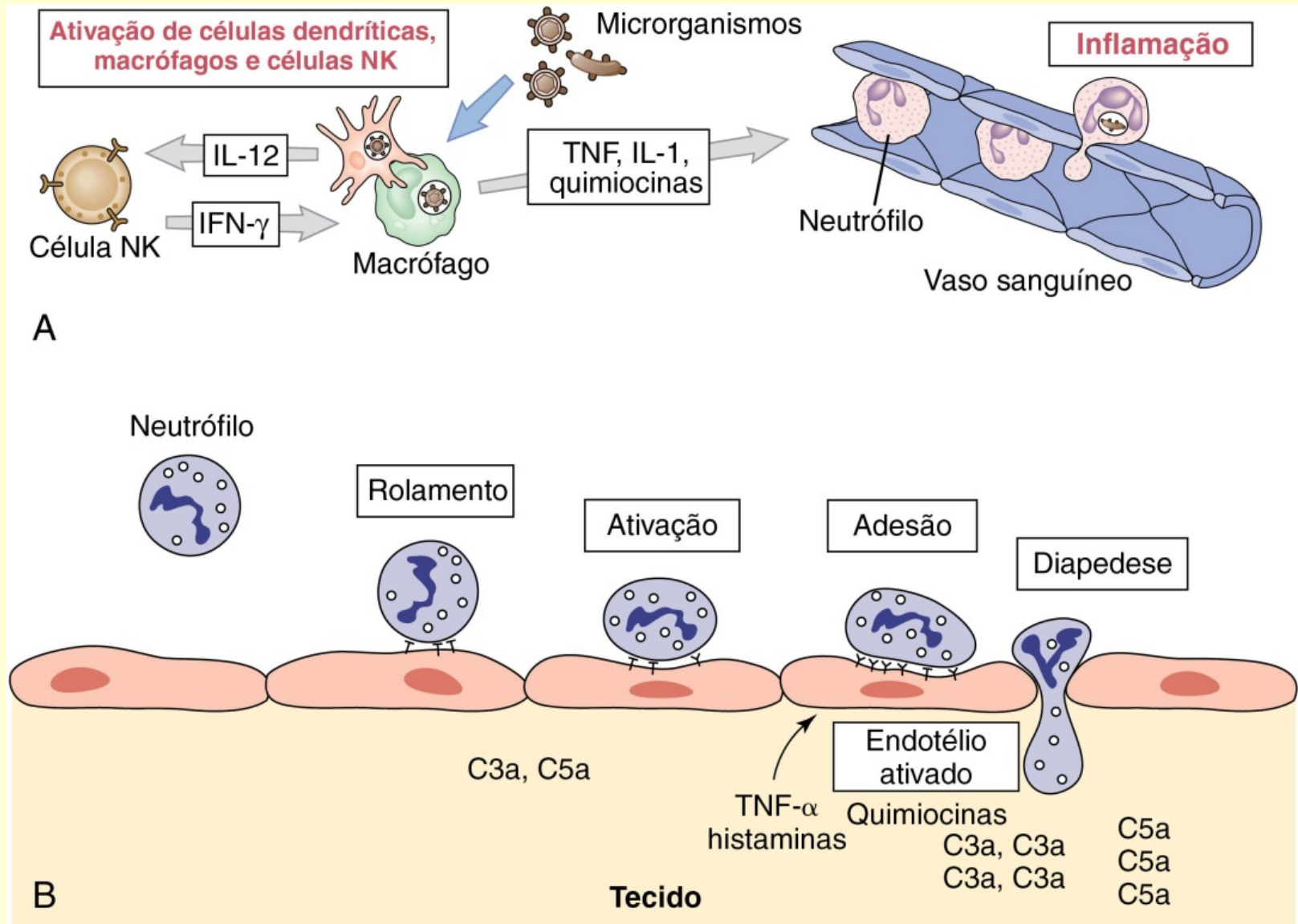


Padrões moleculares associados ao patógeno

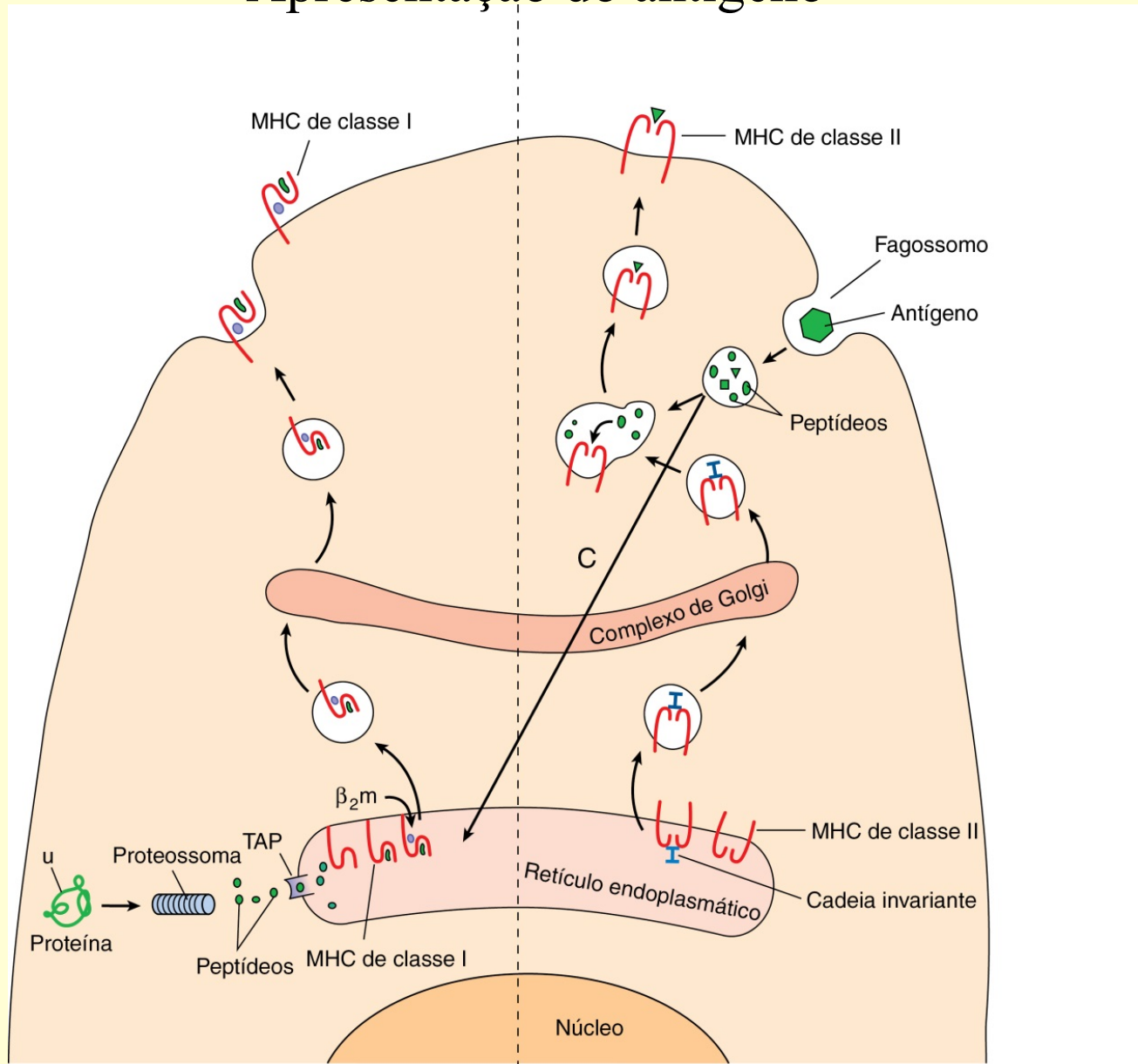
Indução de respostas inflamatórias



Diapedese. Saída de glóbulos brancos de vasos sanguíneos



Apresentação do antígeno



A Via endógena (MHC de classe I)

B Via exógena (MHC de classe II)

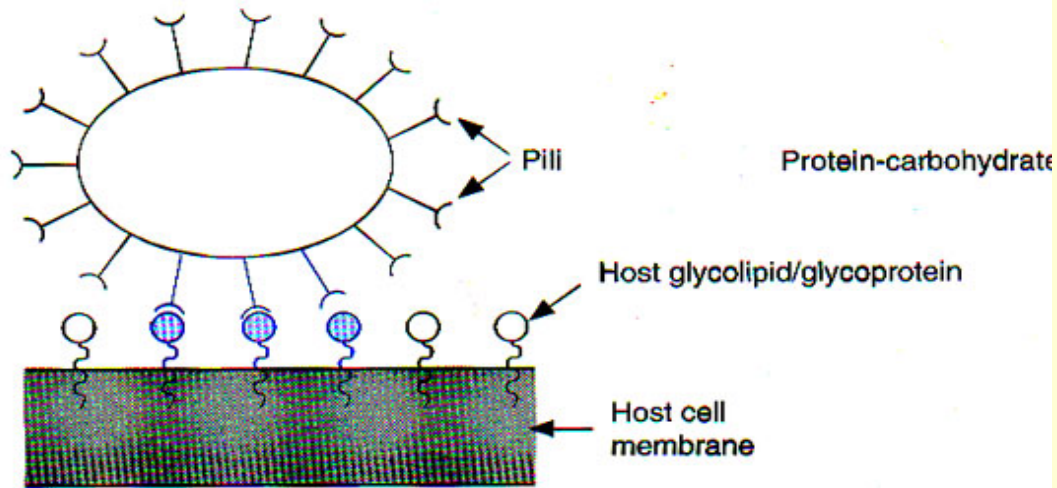
C Apresentação cruzada

Estratégias de patogenicidade voltadas para colonização e/ou invasão

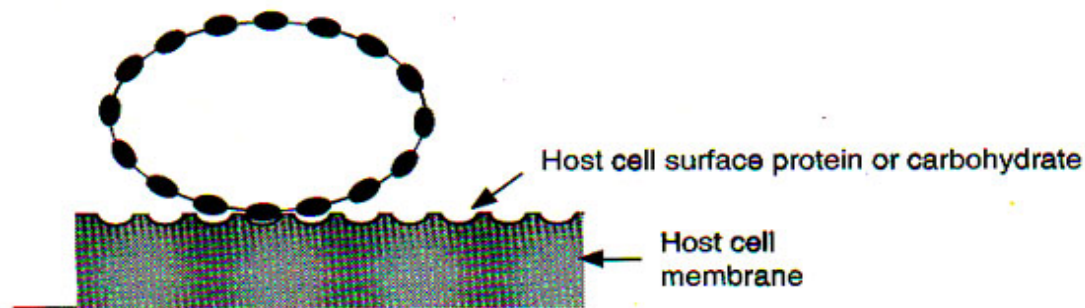
- **Aderência mediada por fímbrias ou fibrilas;**
- **Aderência mediada por adesinas afimbriais;**
- **Formação de biofilmes;**
- **Invasão.**

Aderência mediada por adesinas fimbrias ou afimbriais

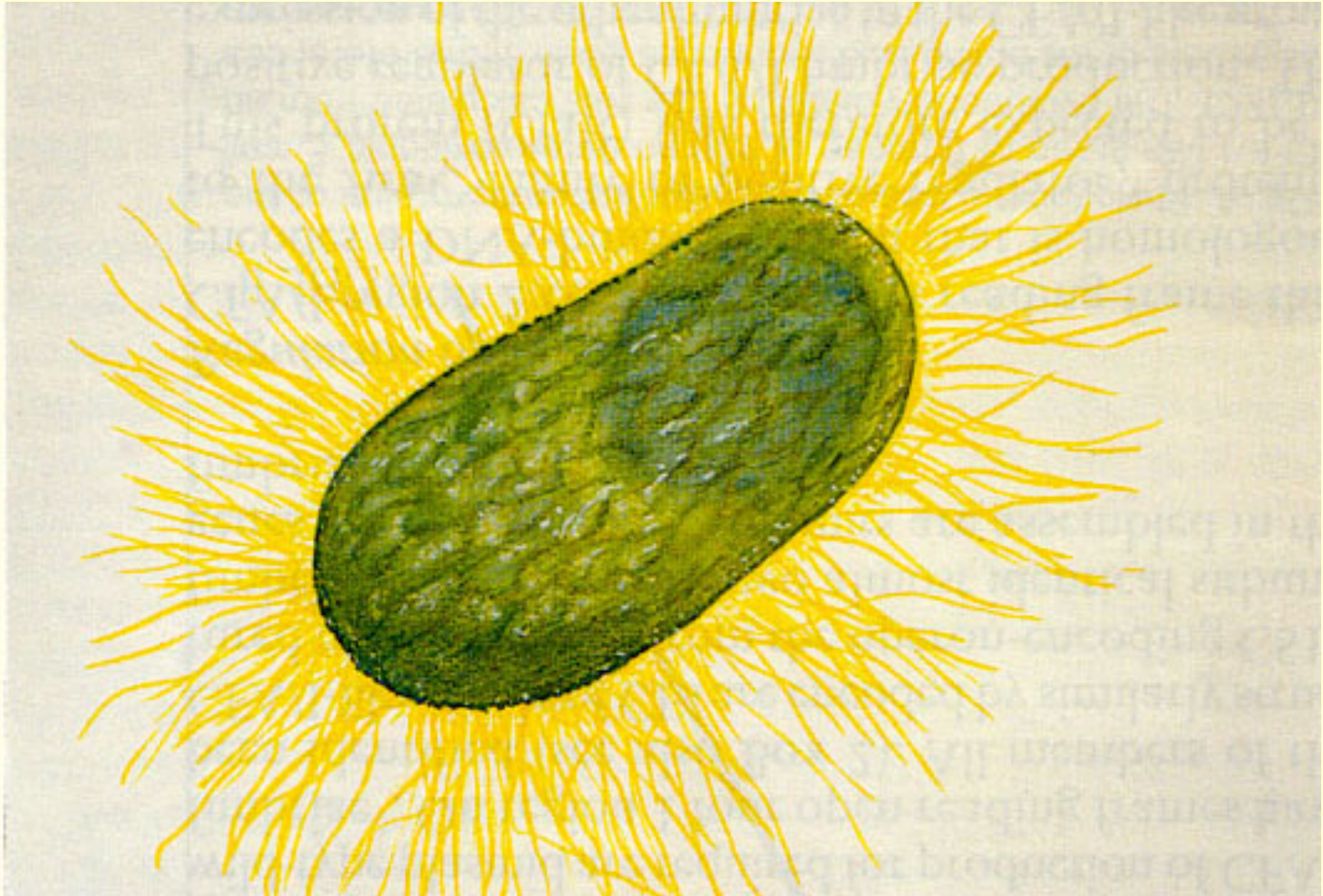
A Pili



B Afimbrial adhesins



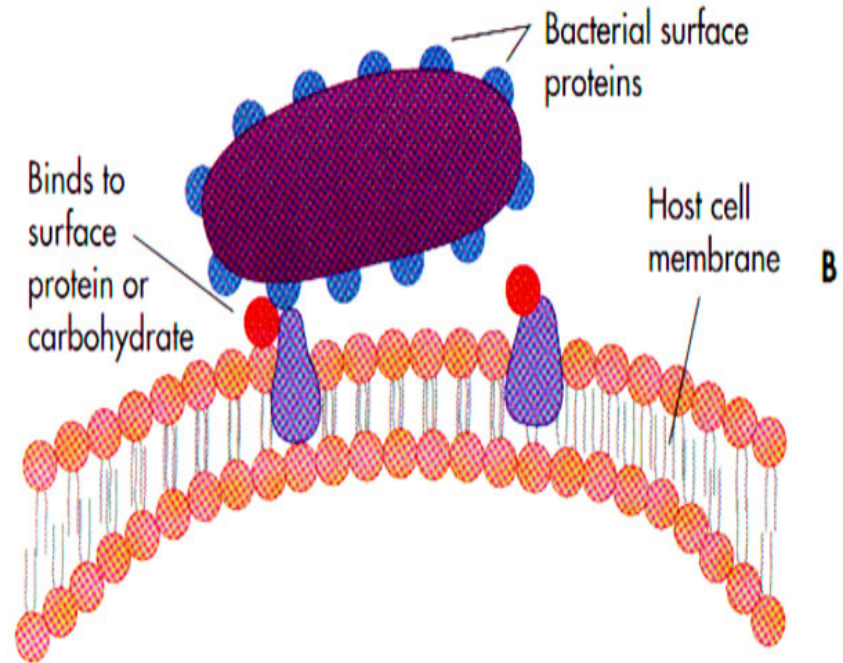
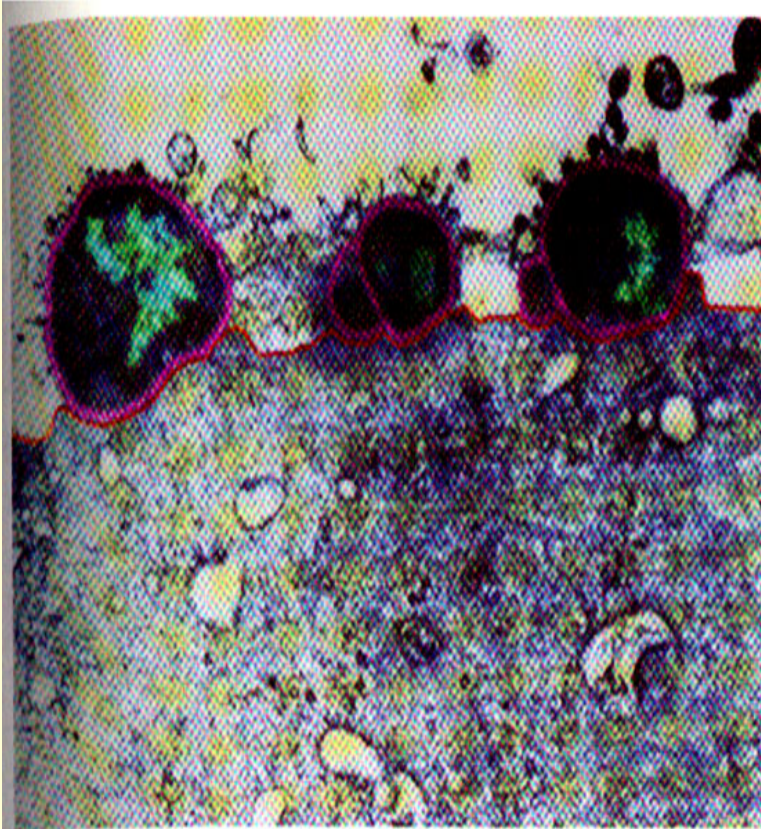
Fimbrias de *E. coli* enterotoxigênica



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

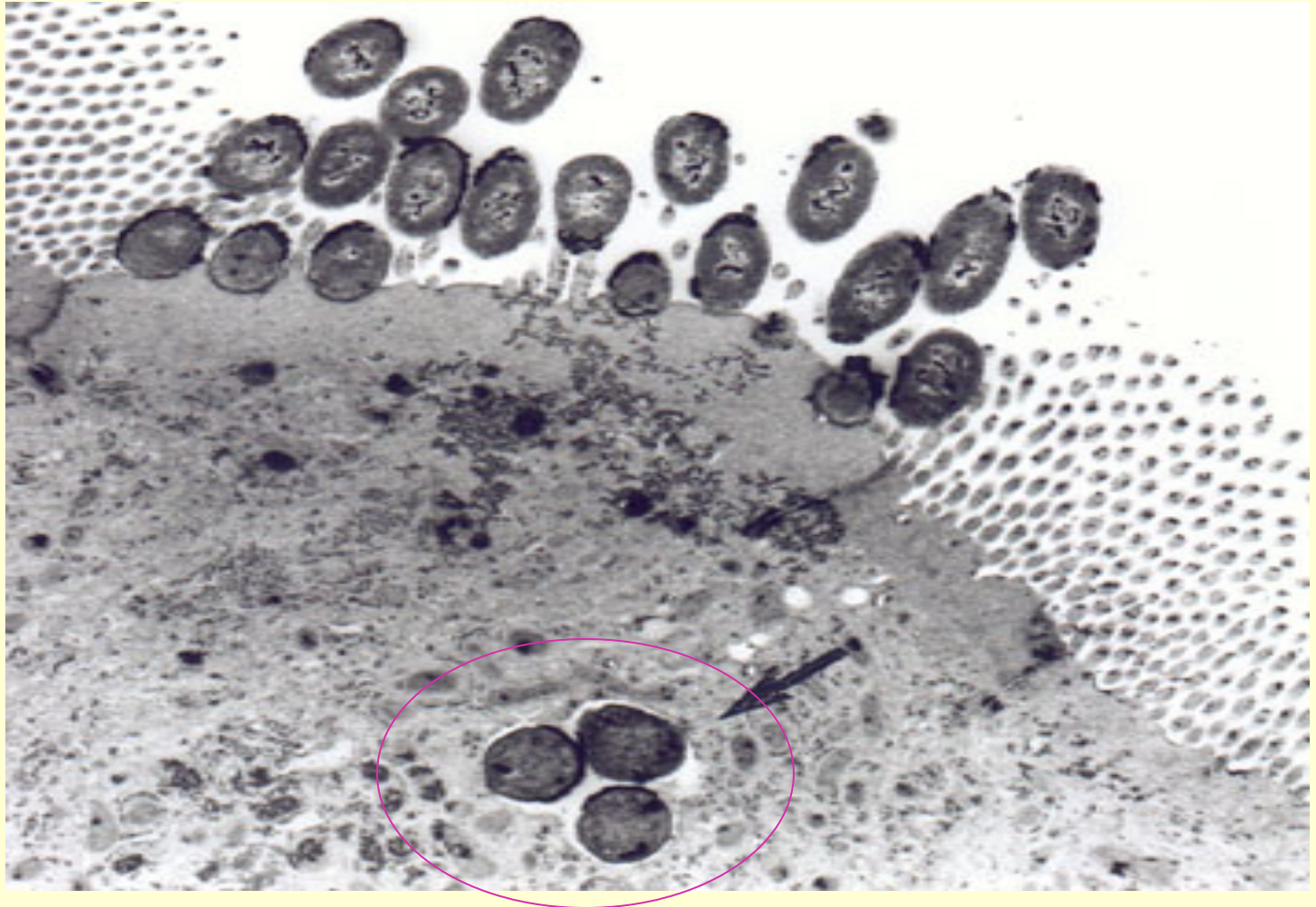


Adesinas afimbriais

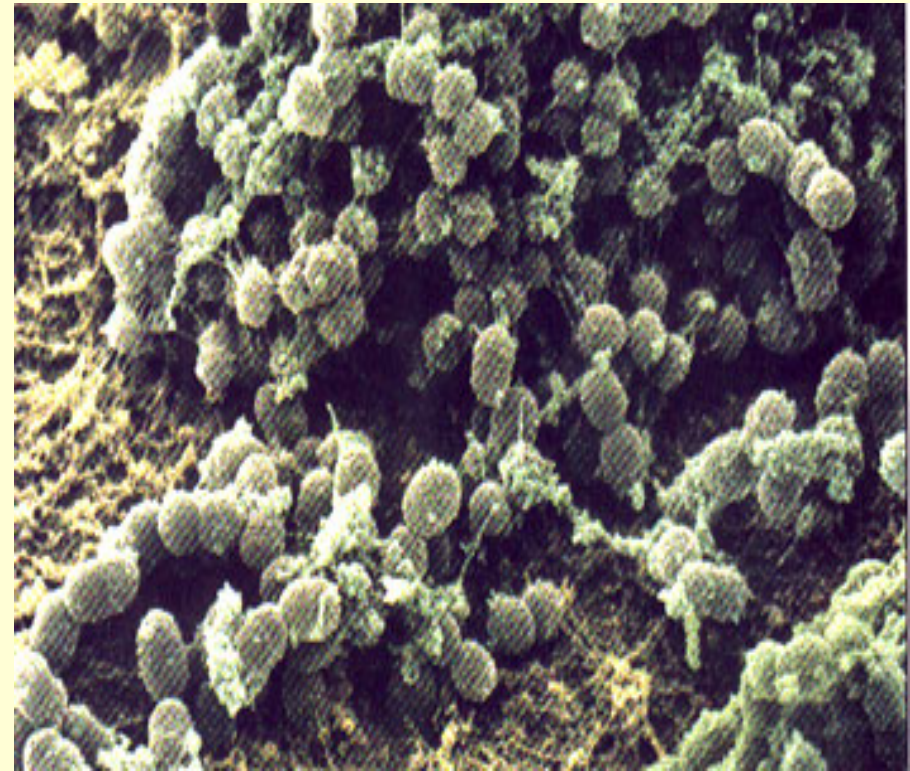
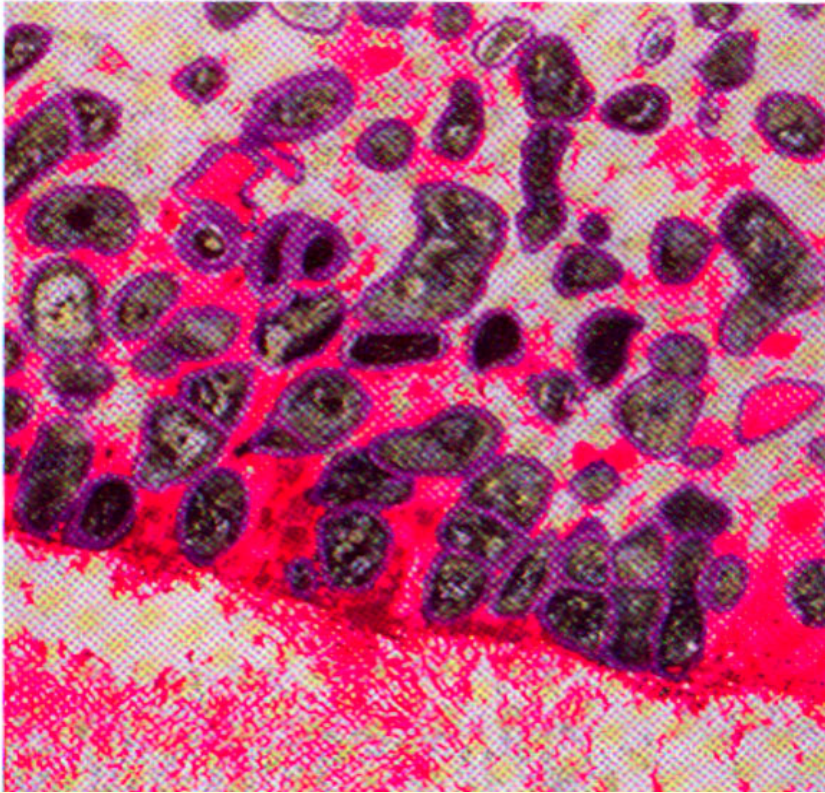


Aderência de *N. gonorrhoea* ao epitélio uretral

Aderência mediada por adesinas afimbriais

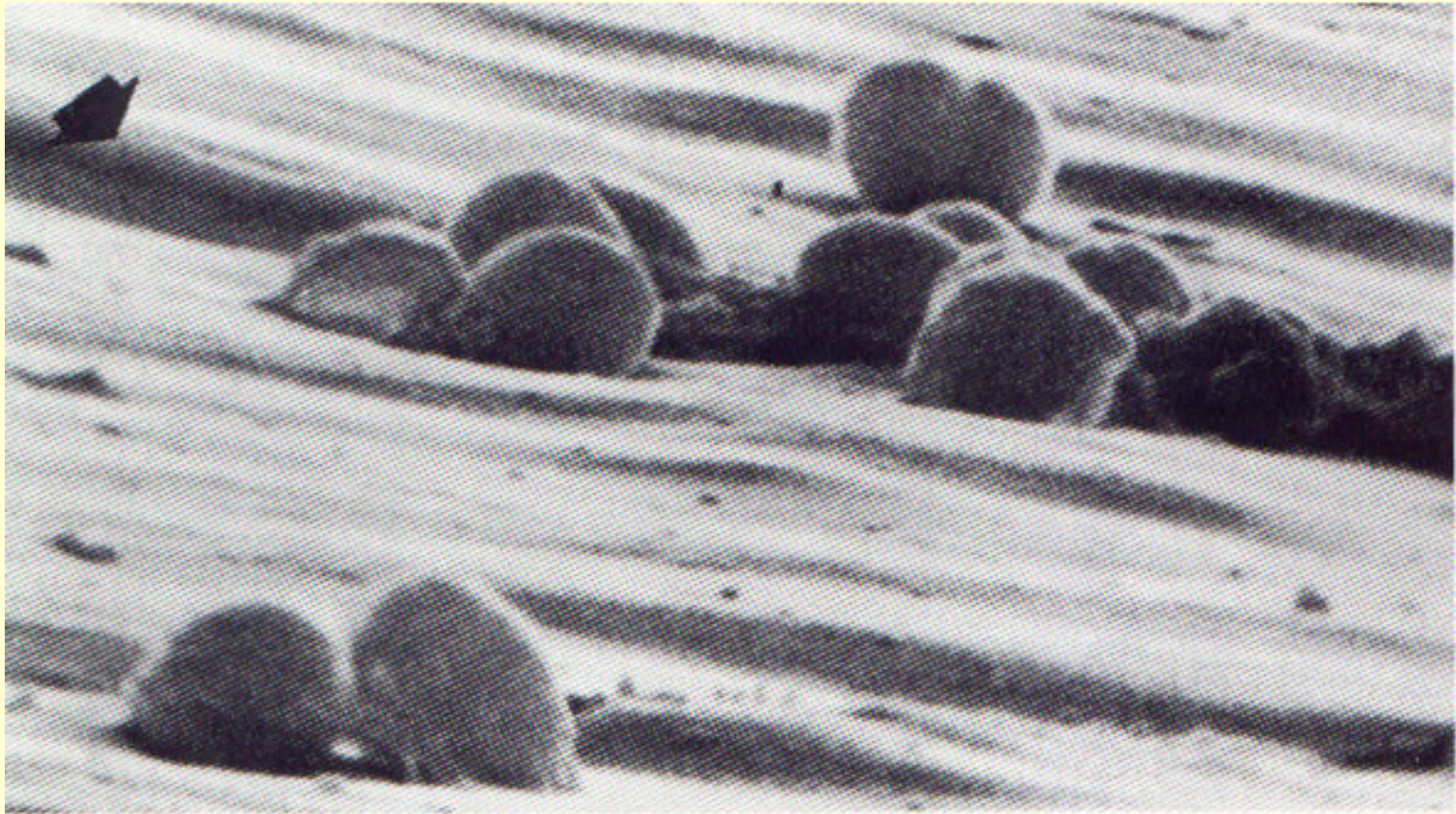


Formação de biofilmes



Streptococcus mutans em placa dentária

Formação de biofilme bacteriano em material plástico



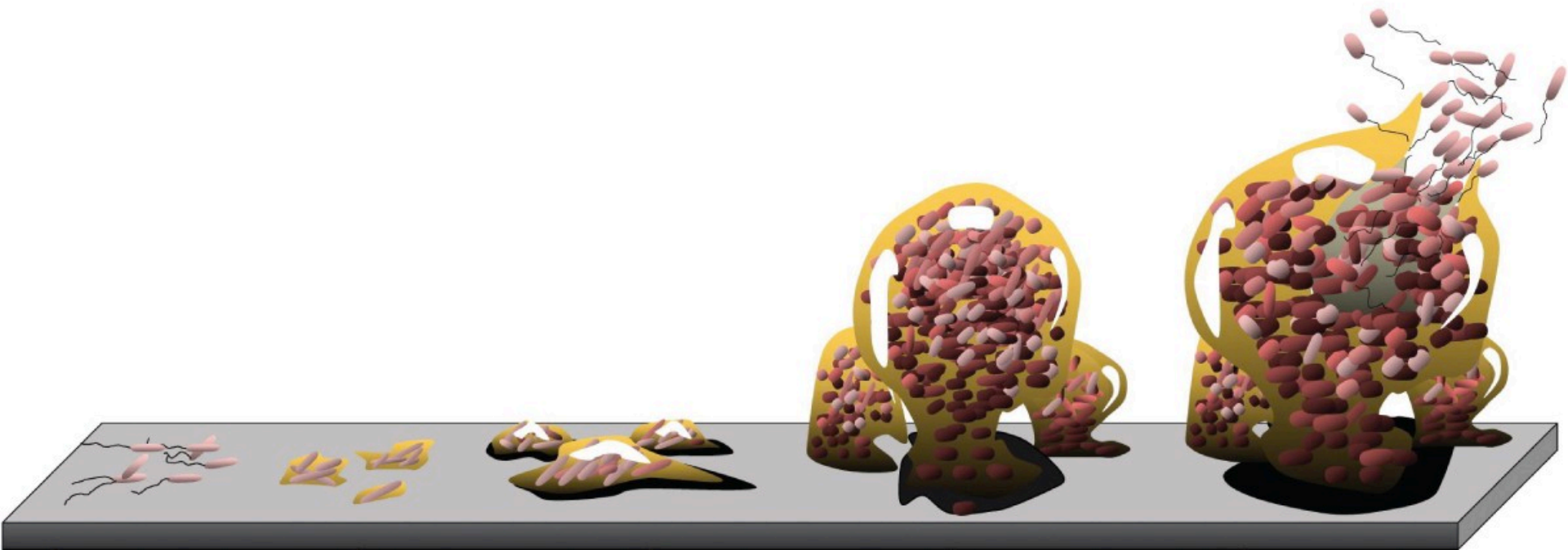
1 Reversible attachment of planktonic cells. (seconds)

2 First colonizers become irreversibly attached. (second, minutes)

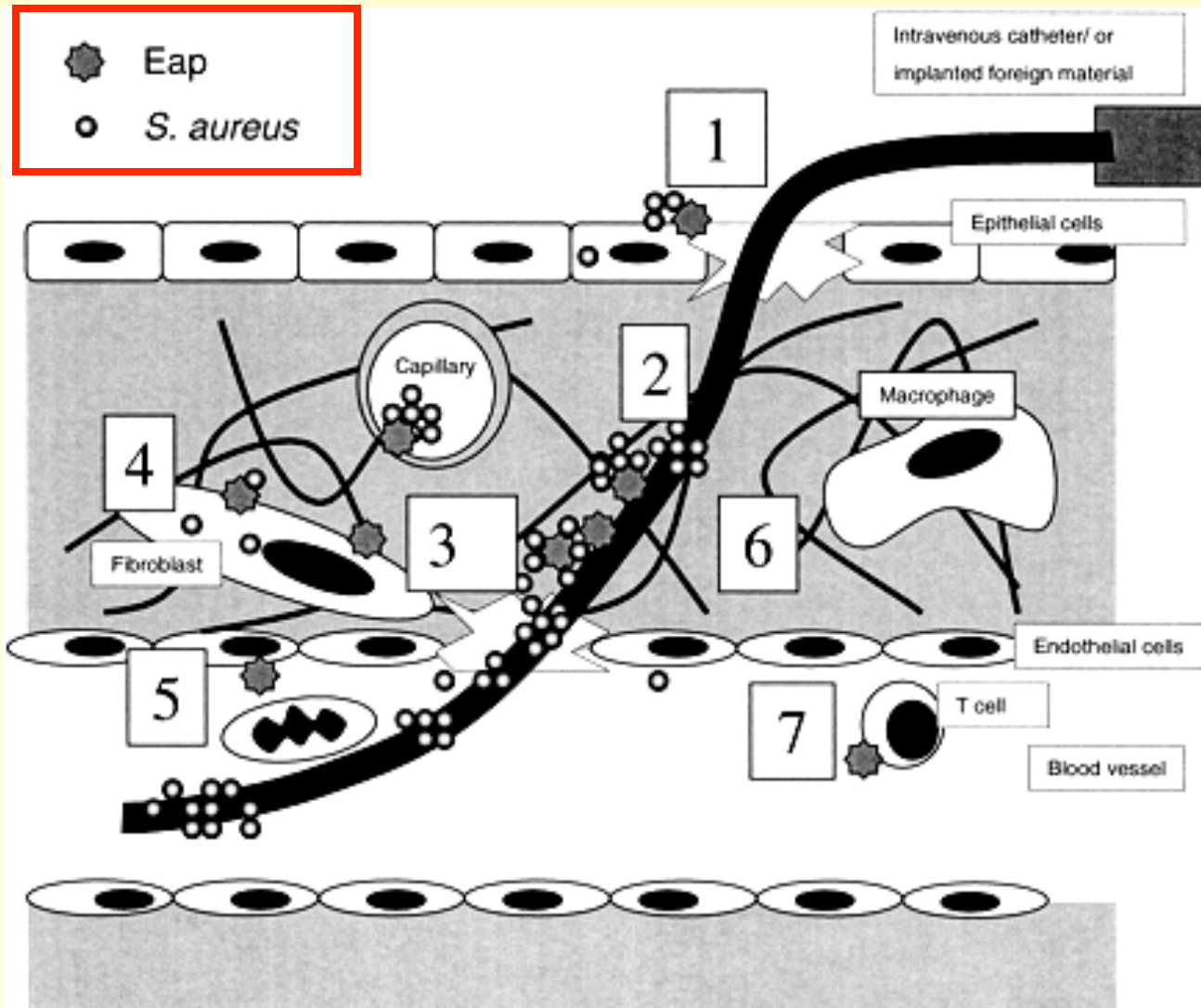
3 Growth and cell division. (hours, days)

4 Production of EPS and formation of water channels. (hours, days)

5 Attachment of secondary colonizers and dispersion of microbes to new sites. (days, months)

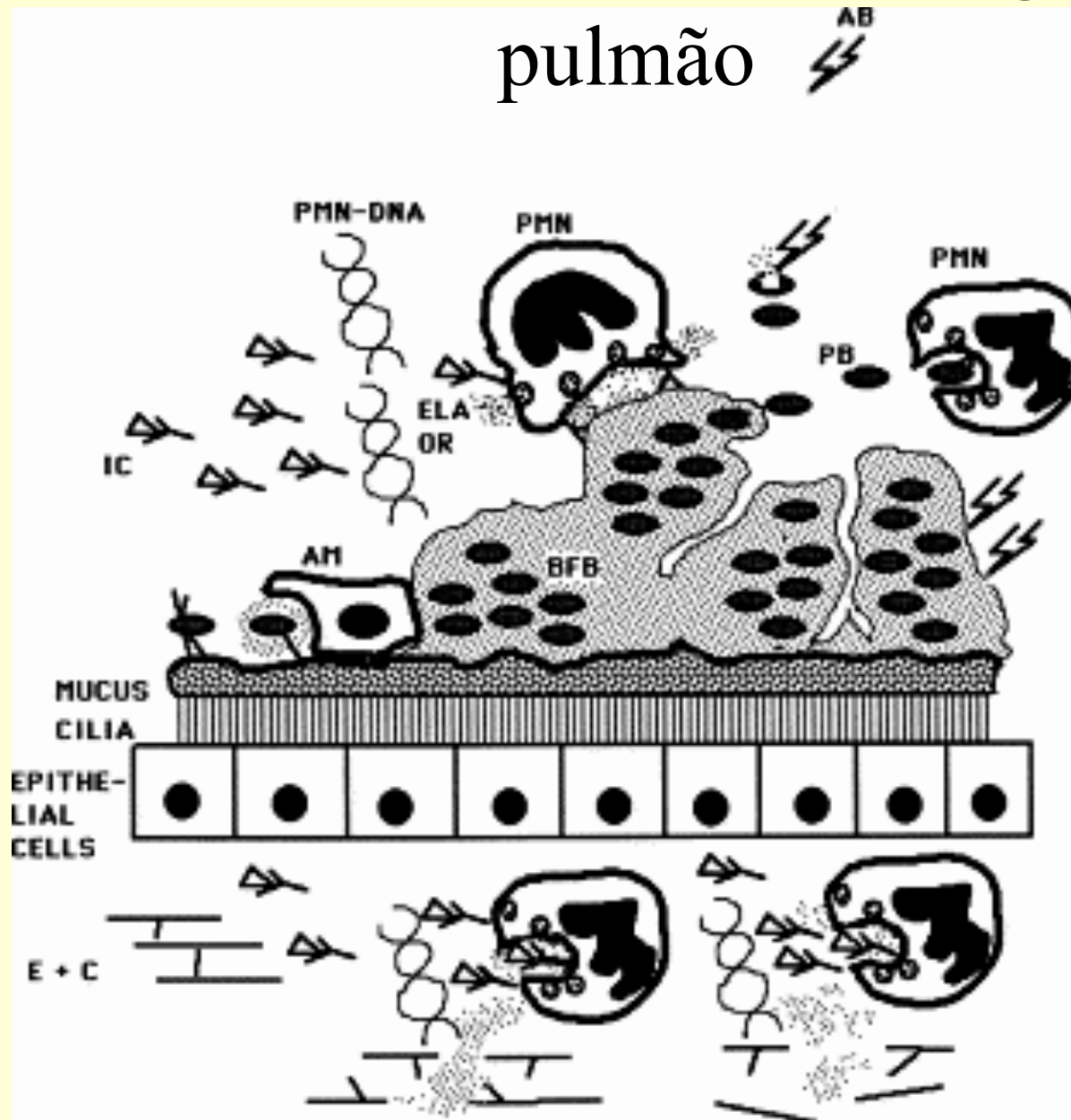


Adesina Eap de *Staphylococcus aureus*



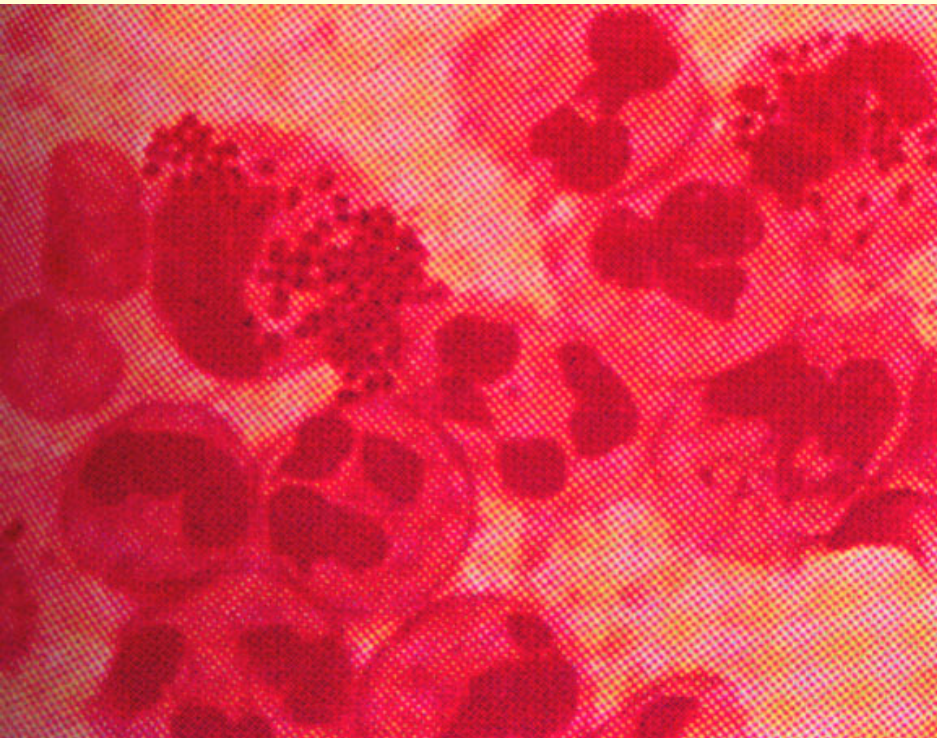
1. Células epiteliais
2. Catéter
3. Auto-agregação
4. Fibroblastos
5. Endotélio
6. Macrófagos
7. Células T

Biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* no pulmão

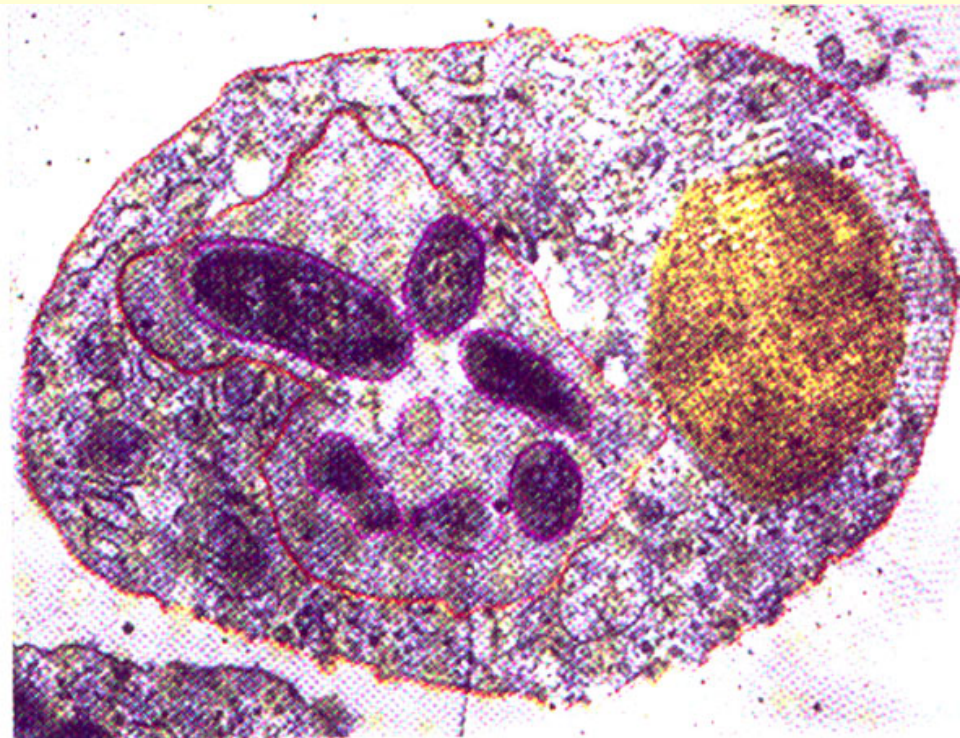


BFP- Biofilm forming bacteria
AM- Alveolar macrophages
ELA- granulocyte elastase
OR- oxygen radicals
IC= immune complex

Invasão de células por bactérias

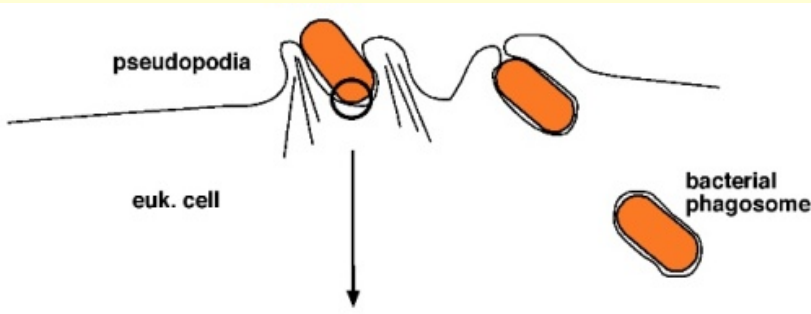


Neisseria gonorrhoea

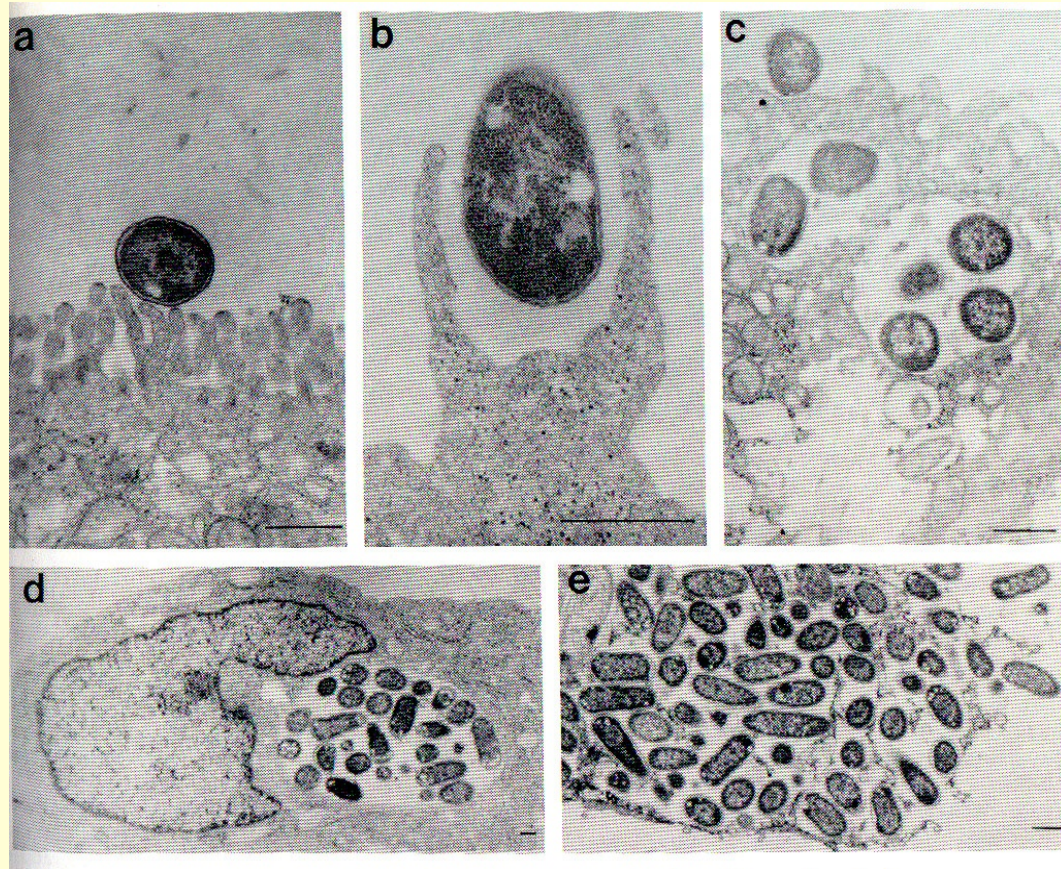


Salmonella typhimurium

Invasão de células por bactérias



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



Invasão de enterócito por *Salmonella*

Principais estratégias de virulência em bactérias

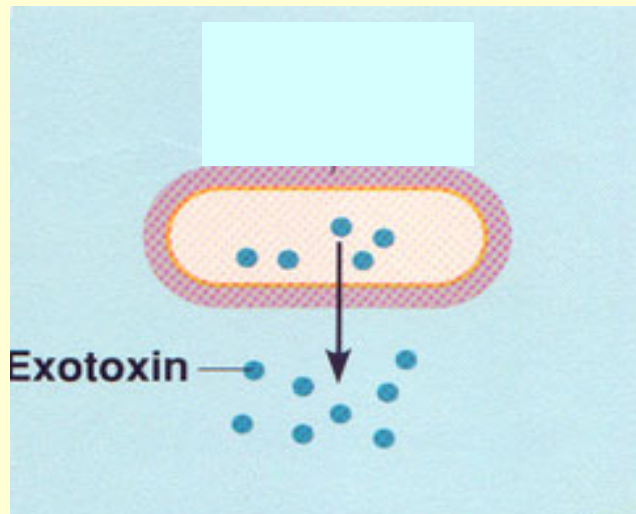
Mecanismos de Patogenicidade

```
graph TD; A[Produção de toxinas] --> B[Mecanismos de Patogenicidade]
```

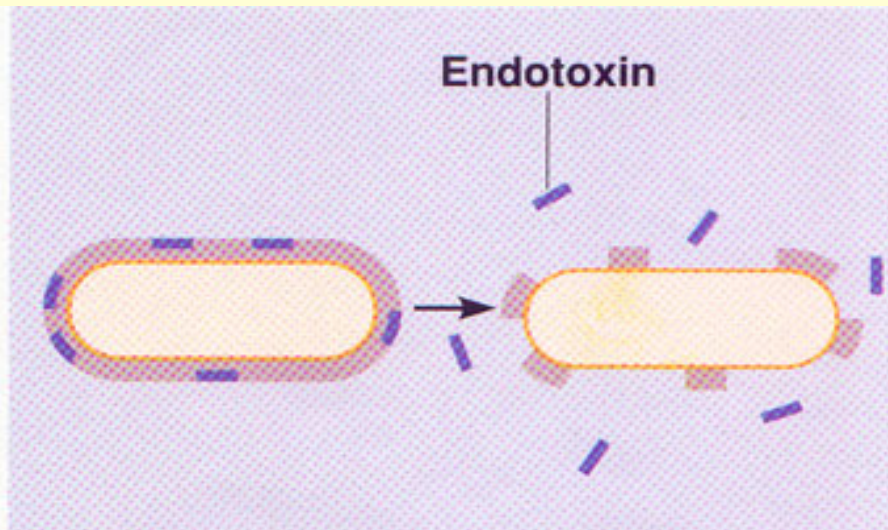
The diagram consists of a red rounded rectangle at the top containing the text 'Mecanismos de Patogenicidade'. A red arrow points from a white box at the bottom left, containing the text 'Produção de toxinas', towards the red rounded rectangle.

Produção de toxinas

Estratégias de virulência bacteriana baseadas na produção de toxinas

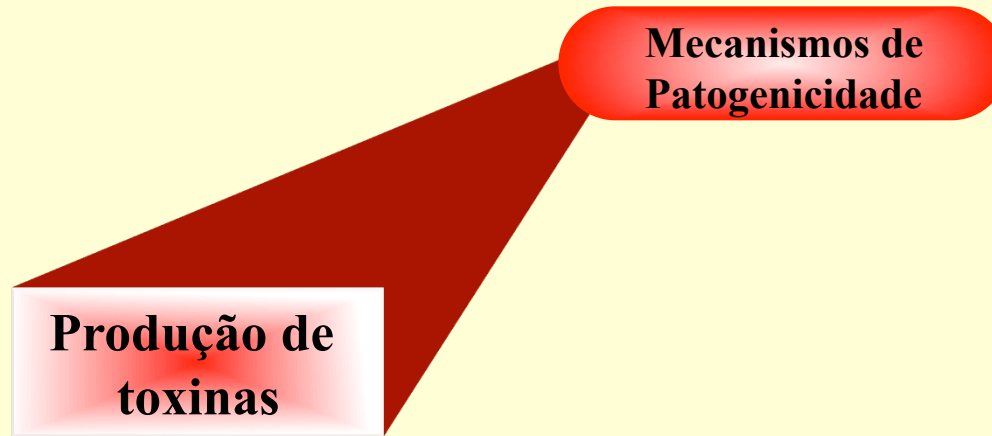


Toxinas de natureza protéica produzidas internamente e liberadas no meio externo. Não fazem parte da estrutura celular



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



Exotoxinas

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

Endotoxinas

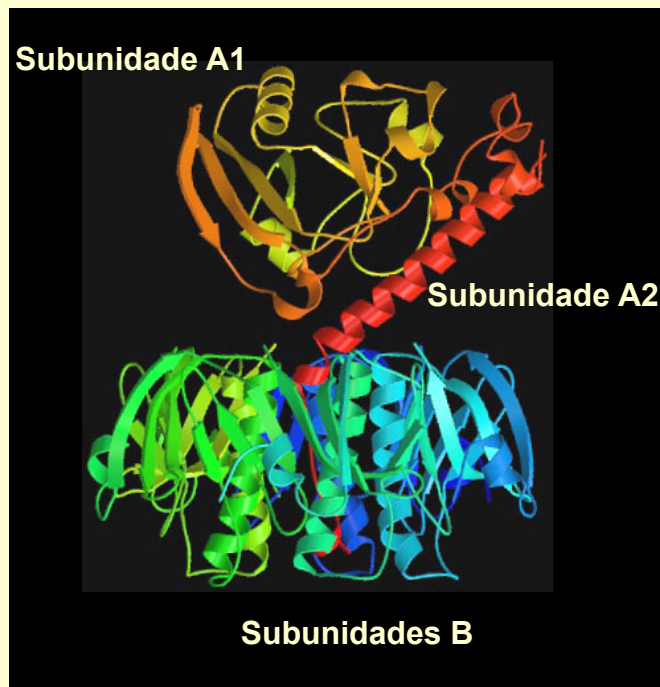
- Lipopolissacarídeo (LPS) (G-)
- Peptídeoglicano (G+)
- Ácido teicóico (G+)

Fatores que Causam Danos no Hospedeiro

Exotoxinas

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

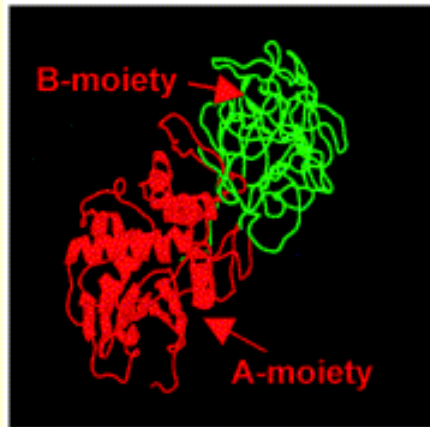
Toxina do tipo AB (toxina de cólera)



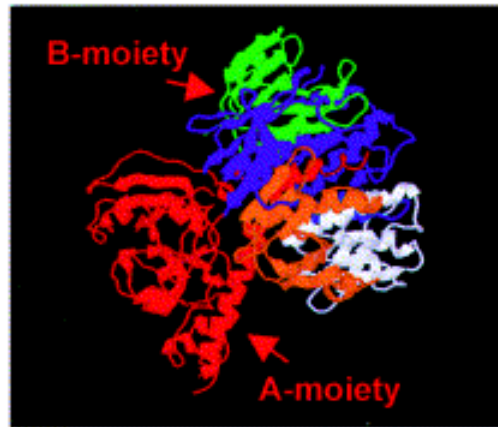
- .Toxina A de *P. aeruginosa*
- .Toxina diftérica (*C.diphtheriae*)
- . Toxina pertussis (*B. pertussis*)
- . Toxina colérica (*V. cholerae*)
- . Toxina LT (*E.coli*)
- . Toxina botulínica (*C. botulinum*)

Toxinas tipo AB

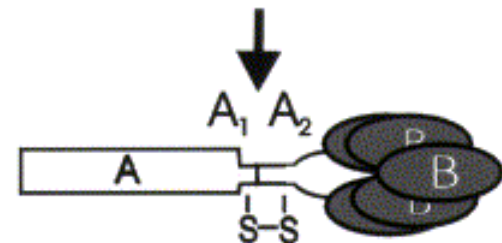
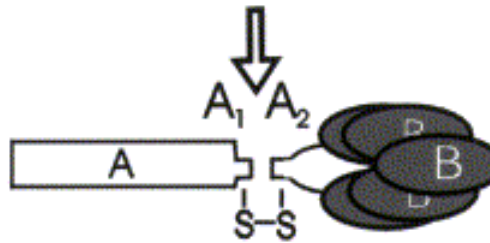
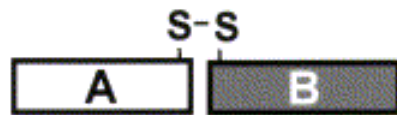
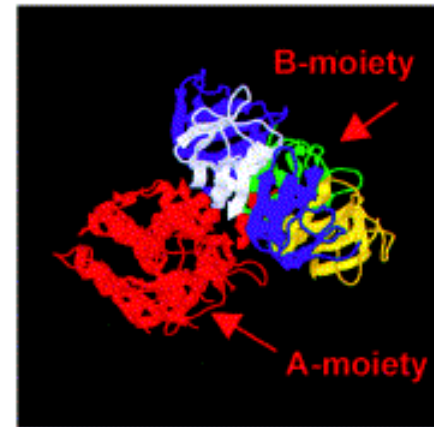
A Ricin (planta)



B Cholera



C Shiga



Clivada por enzima
da bactéria

Clivada por enzima
do hospedeiro

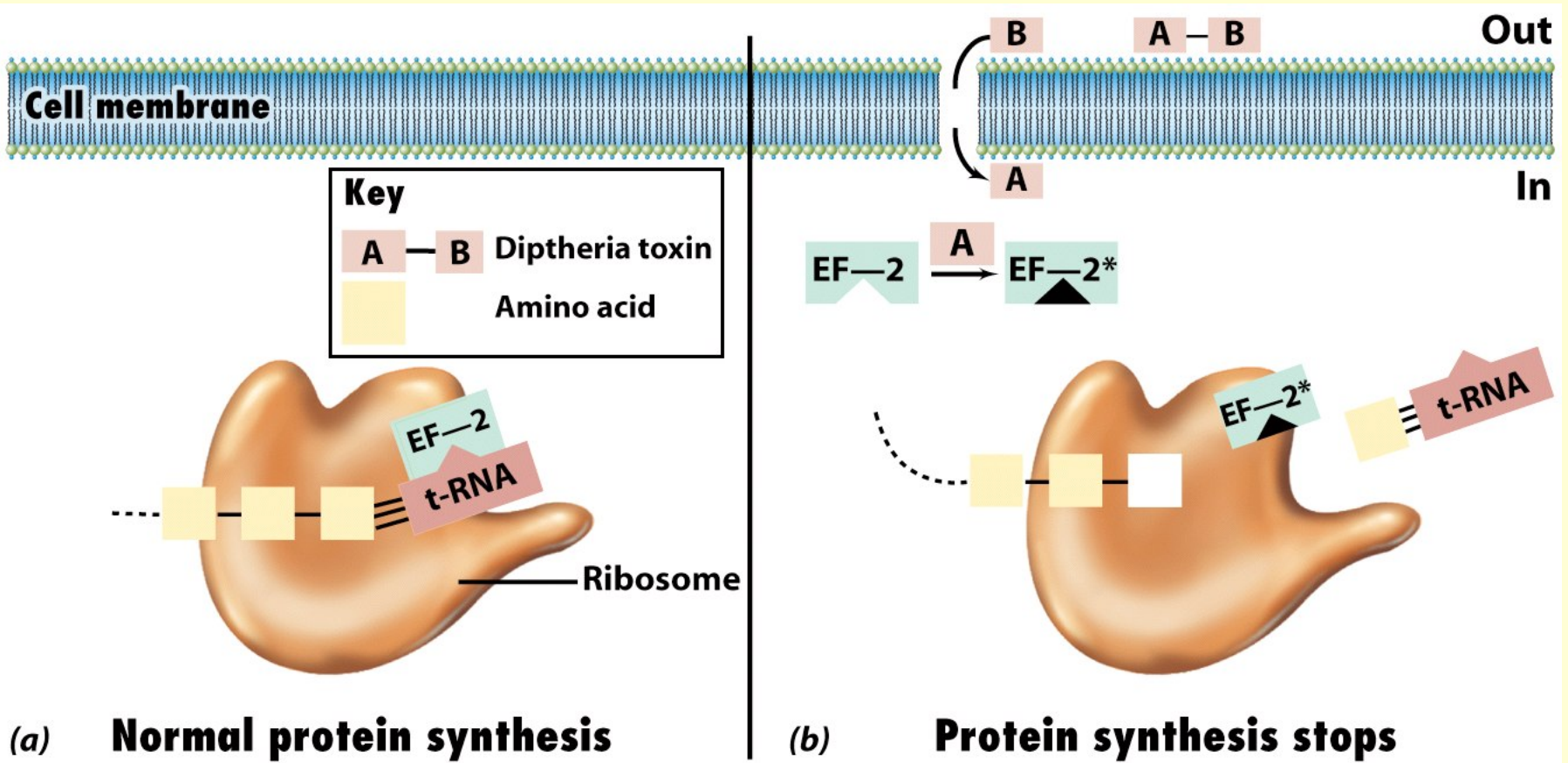
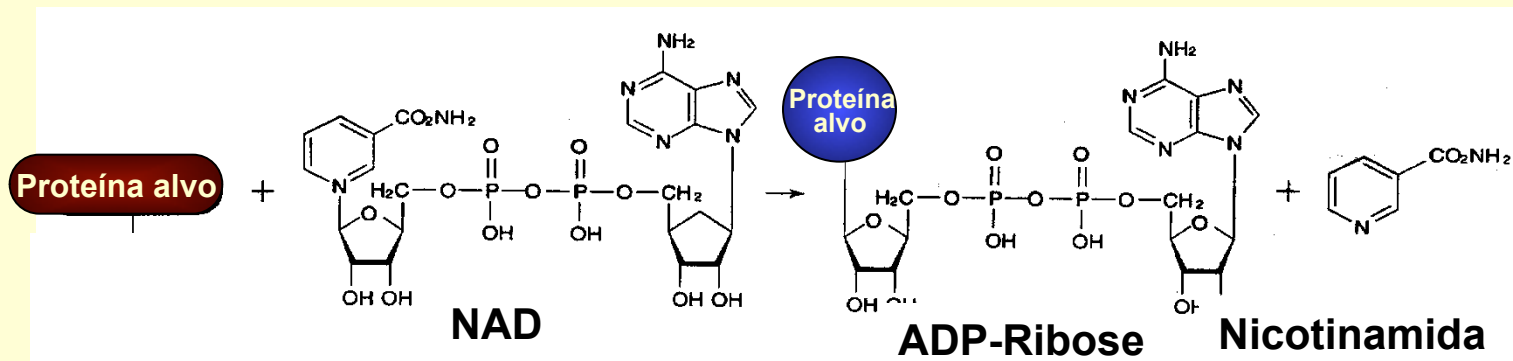
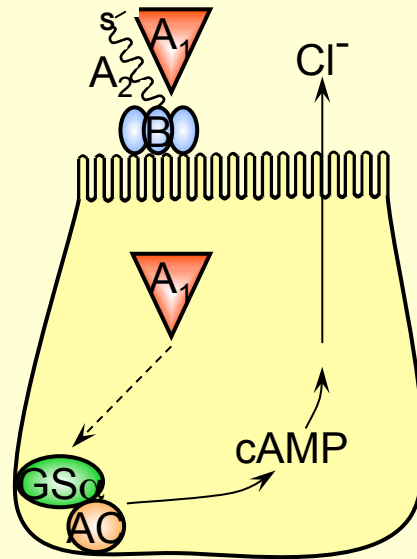
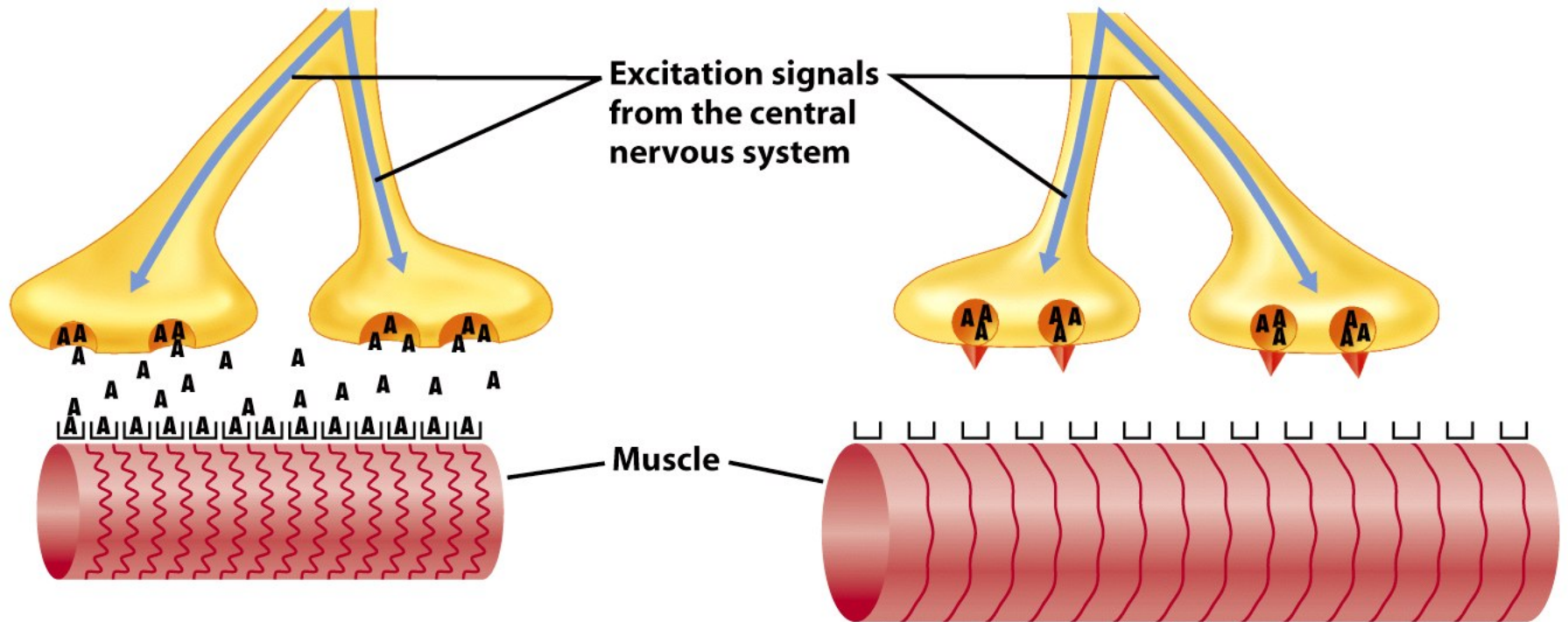


Figure 21-19 Brock Biology of Microorganisms 11/e
 © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

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



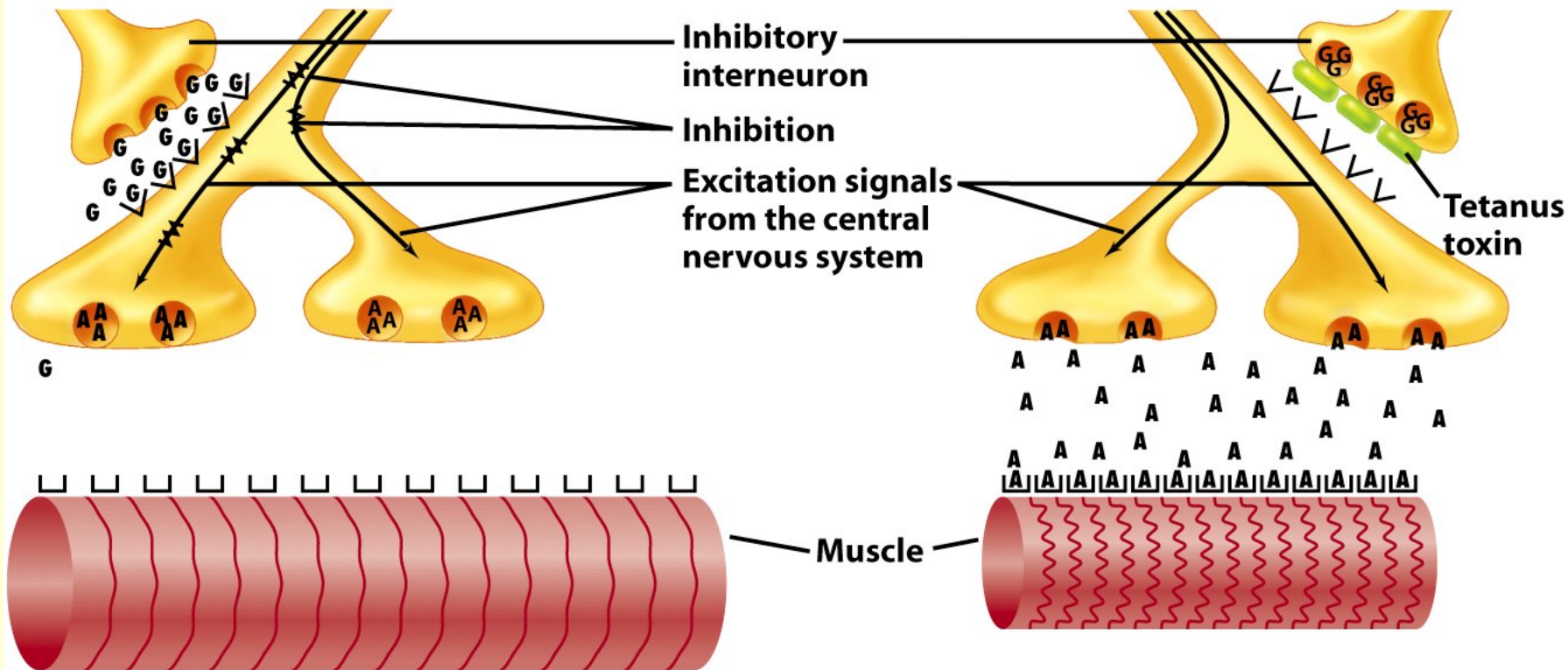


Normal
 Acetylcholine (A) induces contraction
 of muscle fibers

(a)

Botulism
 Botulinum toxin, ▲, blocks release of A,
 inhibiting contraction

(b)



Normal
 Glycine (G) release from inhibitory interneurons stops acetylcholine (A) release and allows relaxation of muscle

(a)

Tetanus
 Tetanus toxin binds to inhibitory interneurons, preventing release of glycine (G) and relaxation of muscle

(b)

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

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

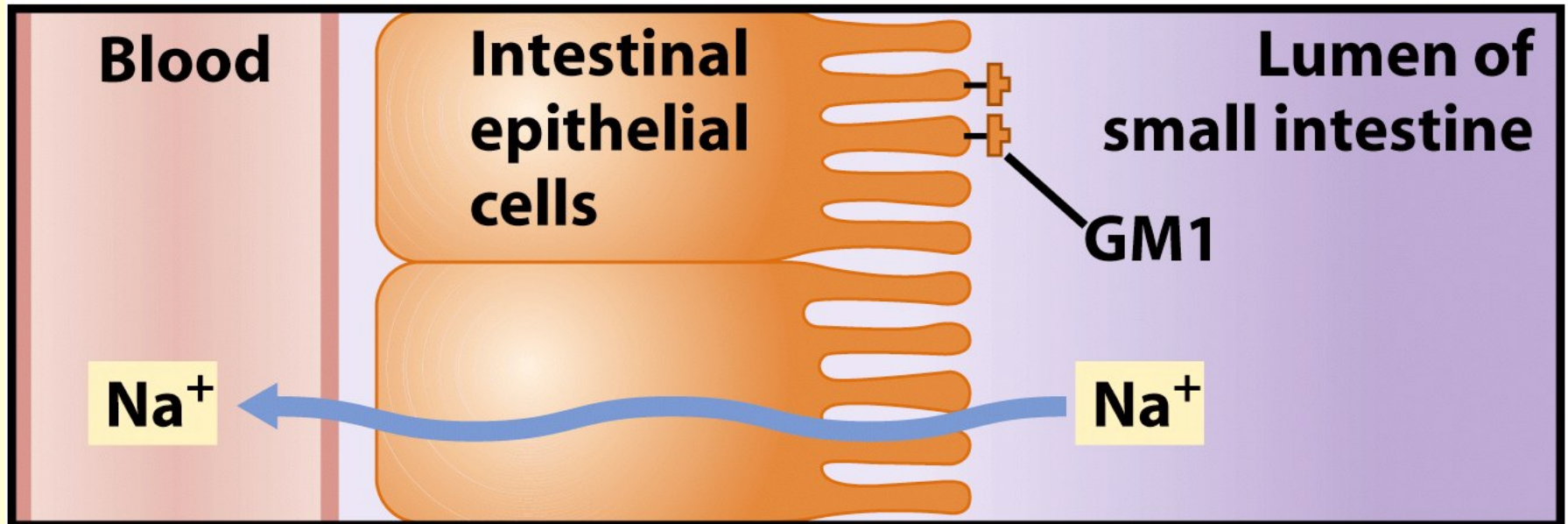


Figure 21-22 part 1 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

2. Colonization and toxin production

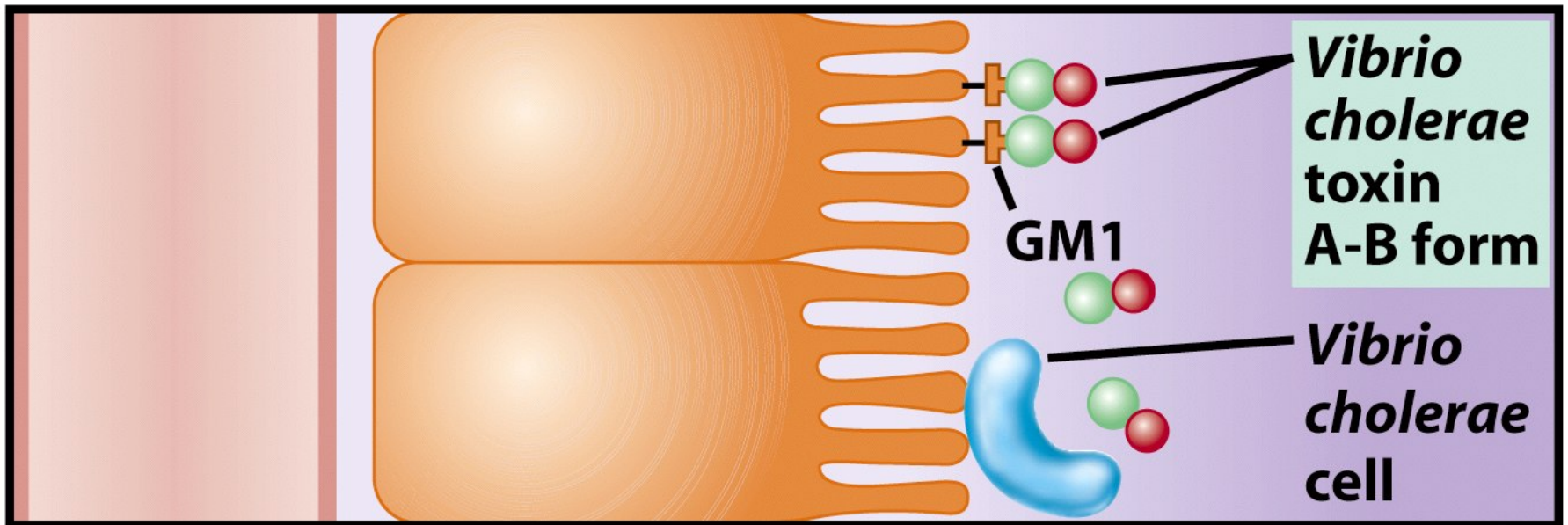


Figure 21-22 part 2 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

3. Activation of epithelial adenyl cyclase by cholera toxin

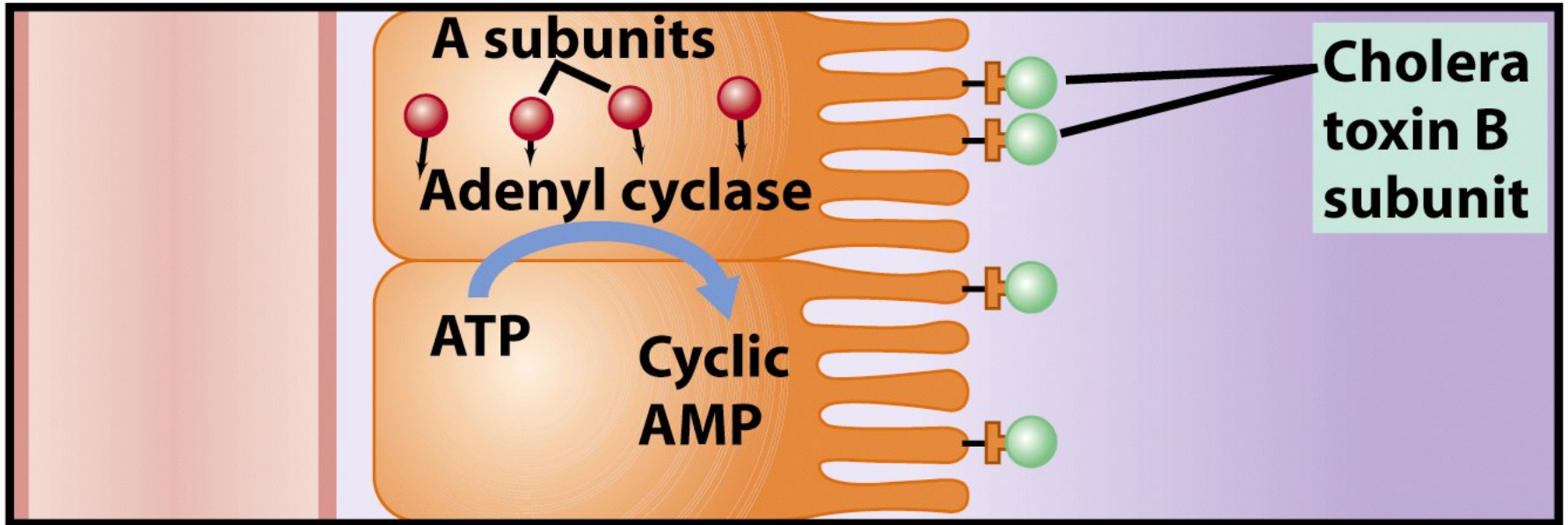


Figure 21-22 part 3 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

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

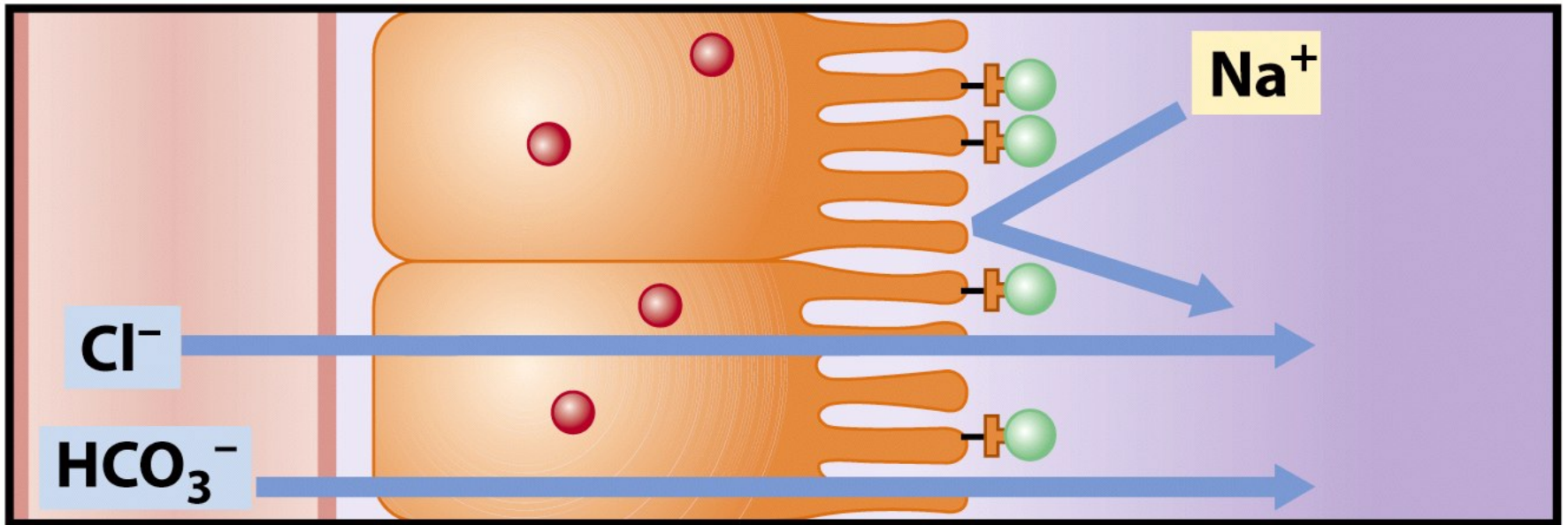


Figure 21-22 part 4 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

5. Massive water movement to the lumen

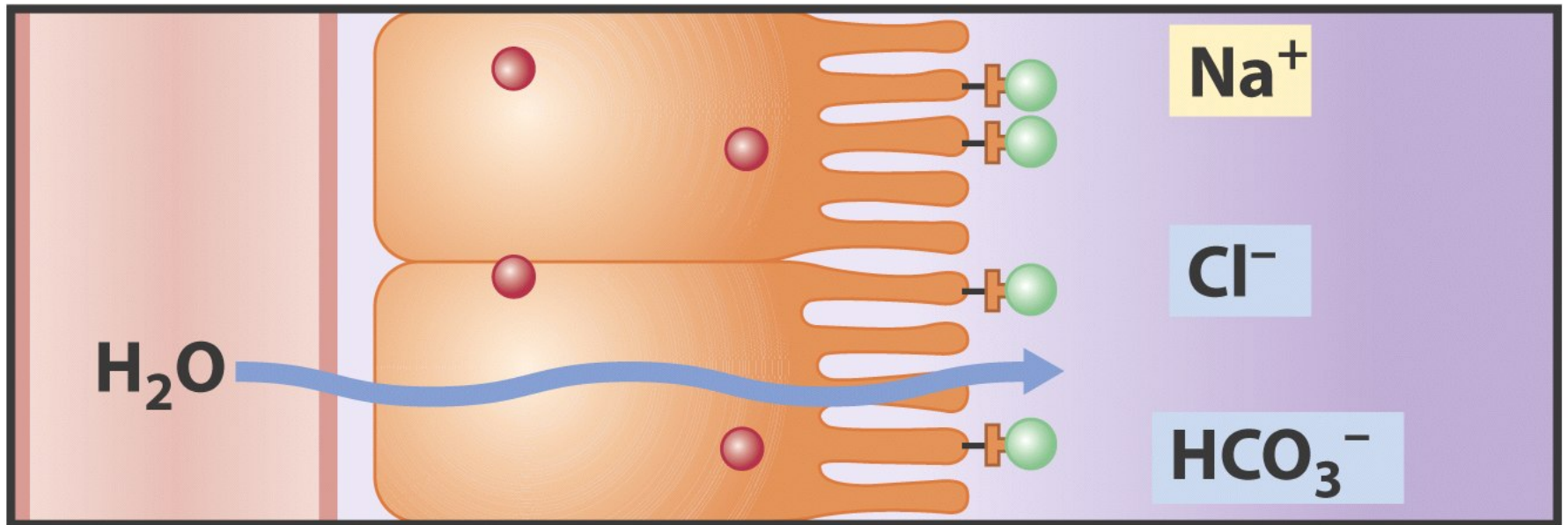
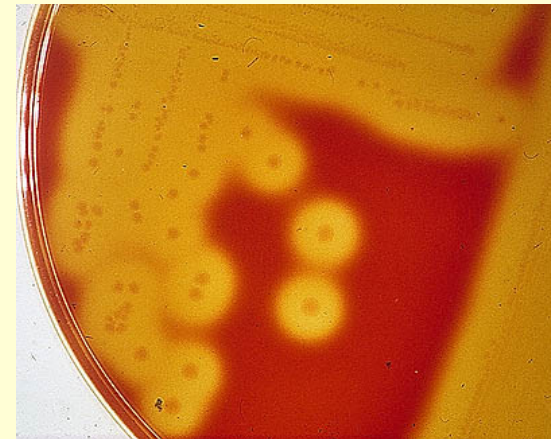
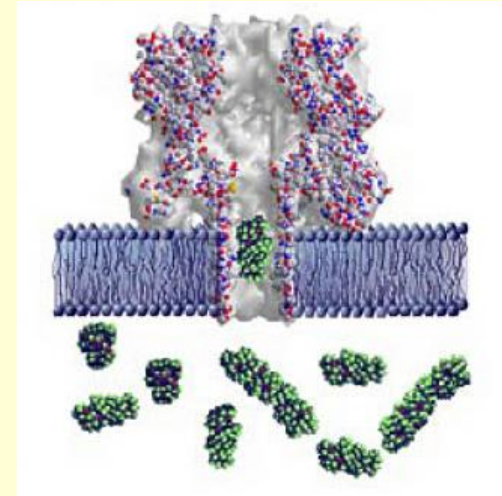
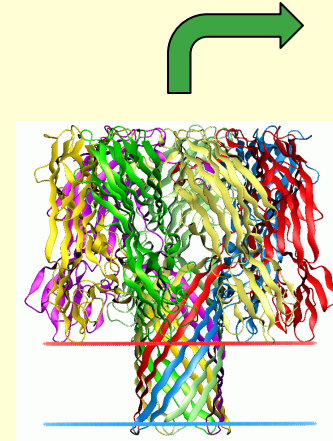
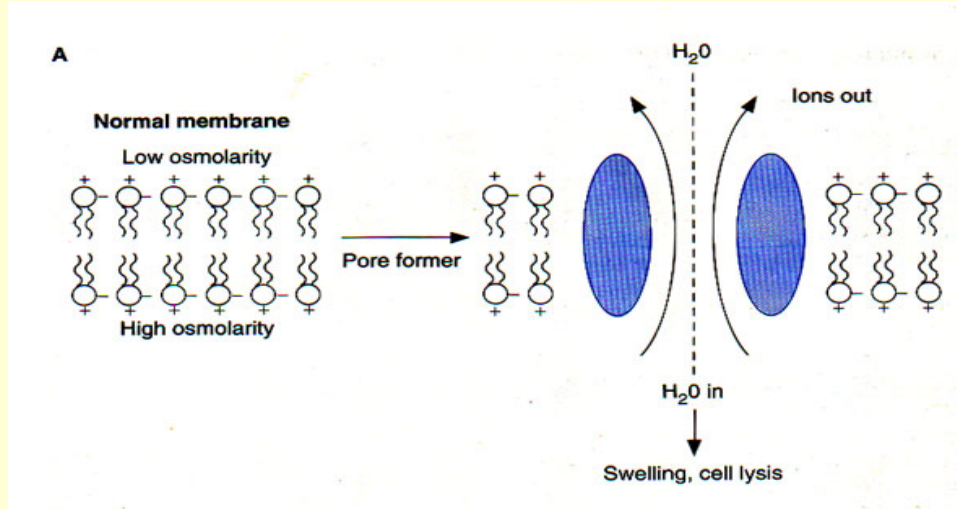


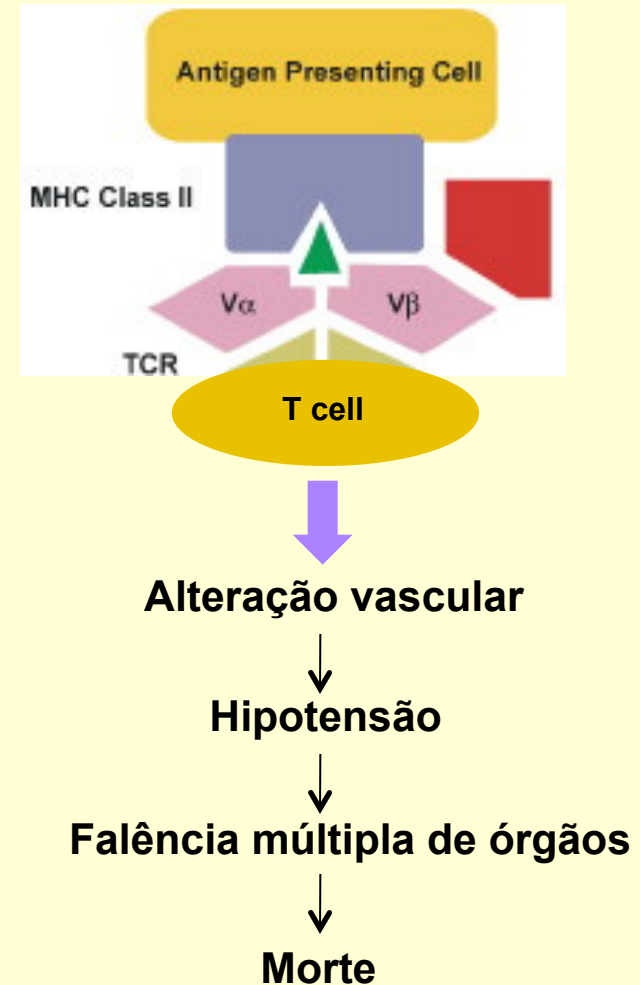
Figure 21-22 part 5 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Toxinas que rompem membranas (hemolisinas)

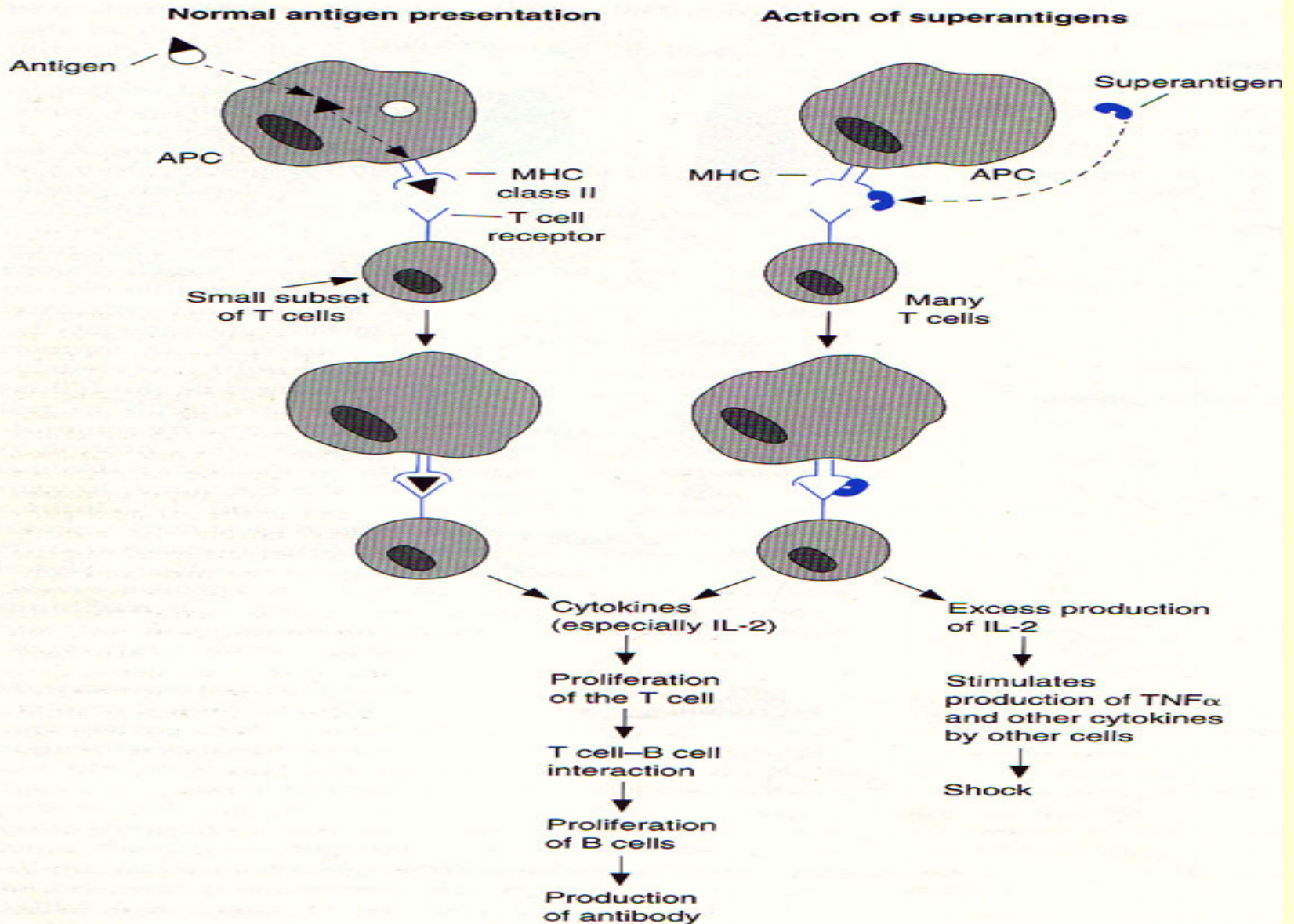


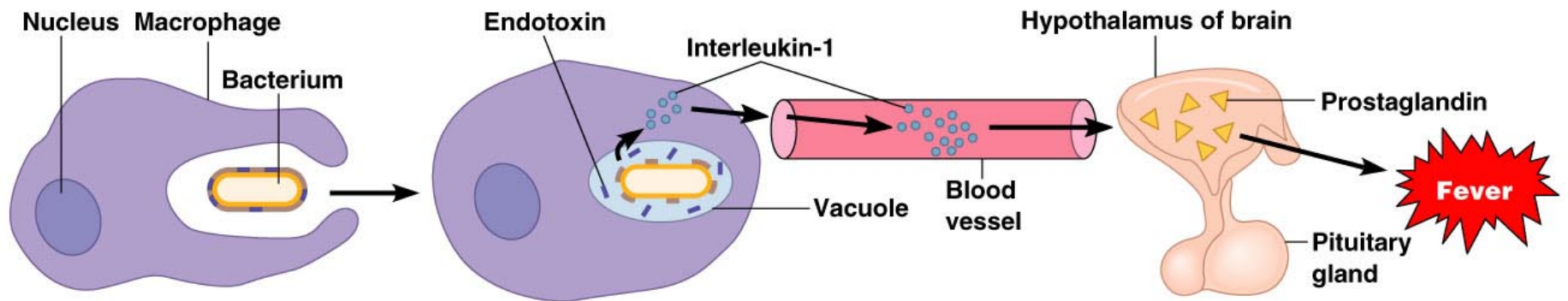
Superantígenos

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



Mecanismo de ação dos superantígenos





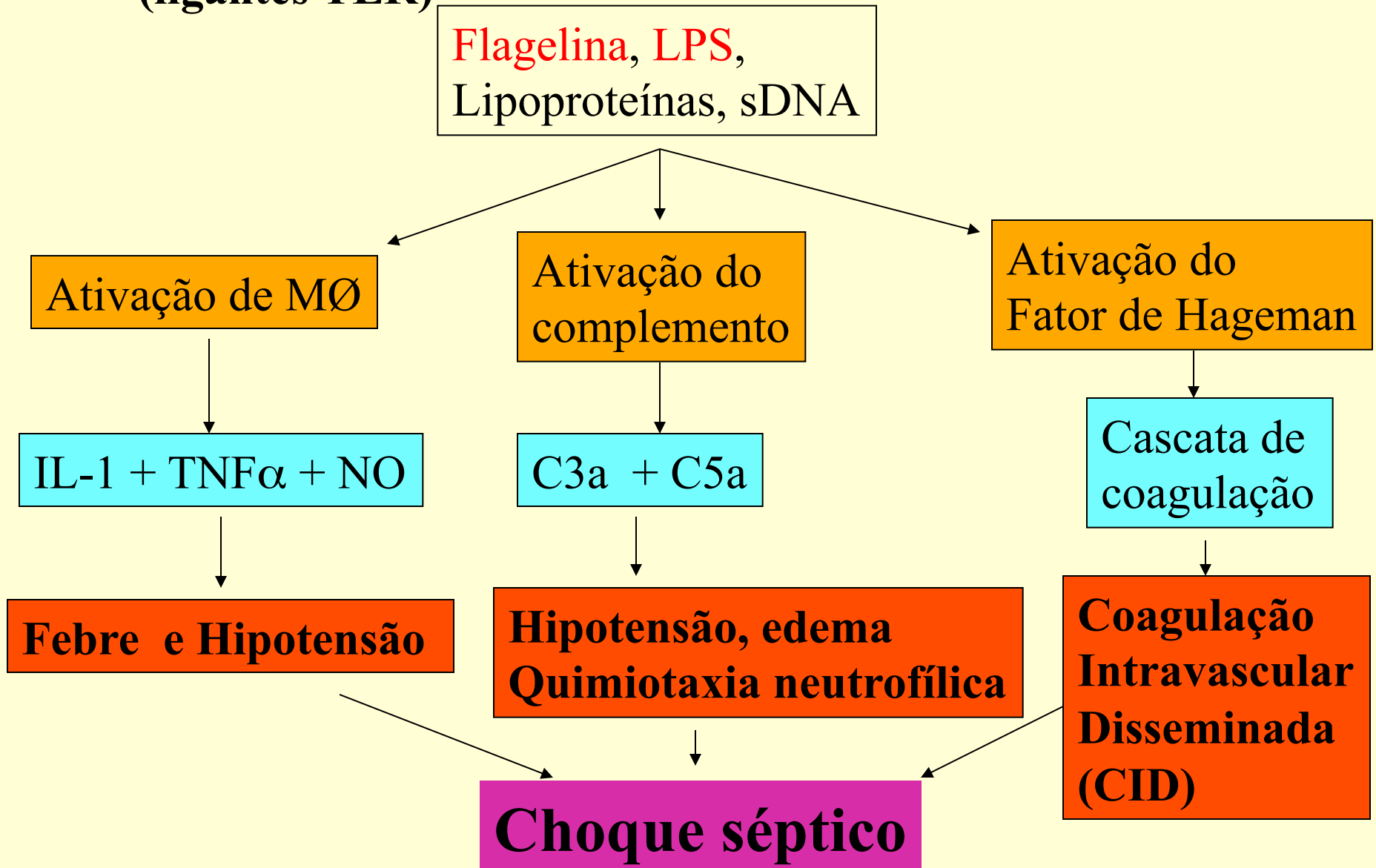
1 A macrophage ingests a gram-negative bacterium.

2 The bacterium is degraded in a vacuole, releasing endotoxins that induce the macrophage to produce interleukin-1 (IL-1).

3 IL-1 is released by the macrophage into the bloodstream, through which it travels to the hypothalamus of the brain.

4 IL-1 induces the hypothalamus to produce prostaglandins, which reset the body's "thermostat" to a higher temperature, producing fever.

Inflamação e choque séptico causado por bactérias (ligantes TLR)



Enzimas Hidrolíticas

- hialuronidase
- proteases
- DNases
- cologenases

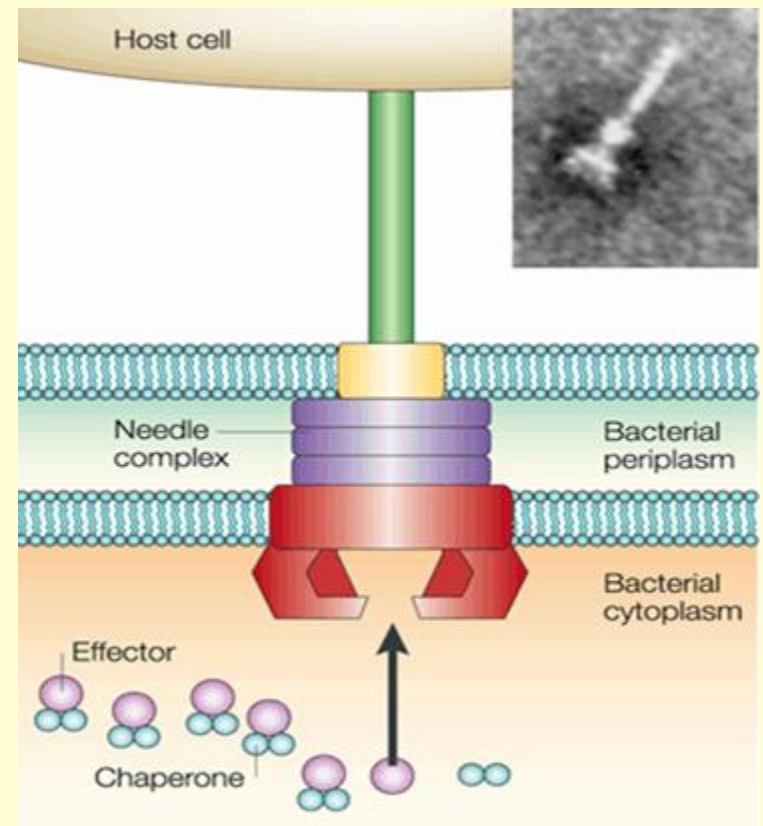
**Degradam componentes da
matrix extracelular**

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*.



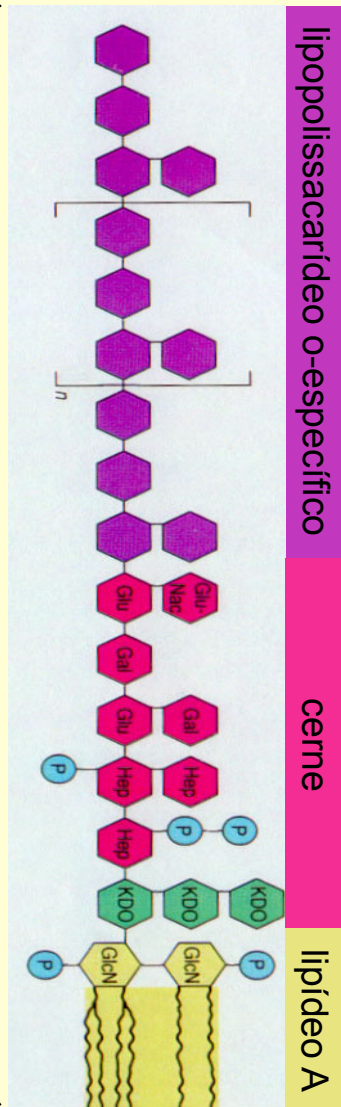
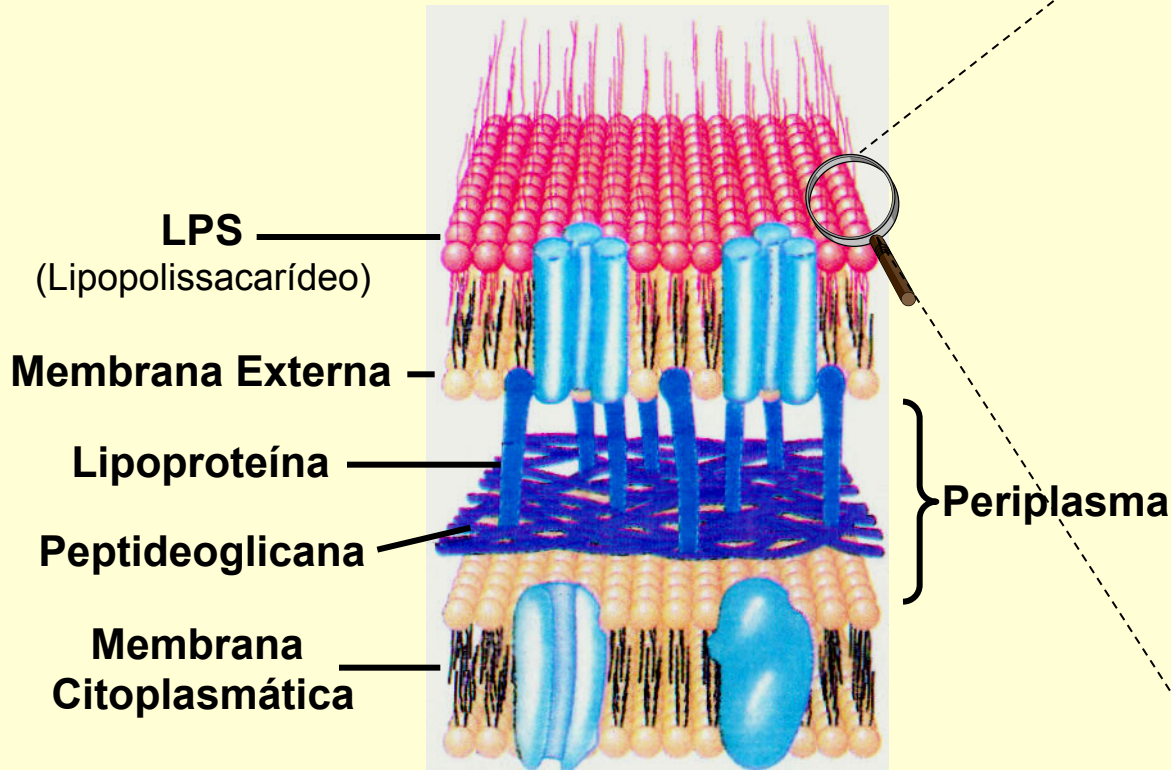
Fatores que Causam Danos no Hospedeiro

Endotoxinas

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

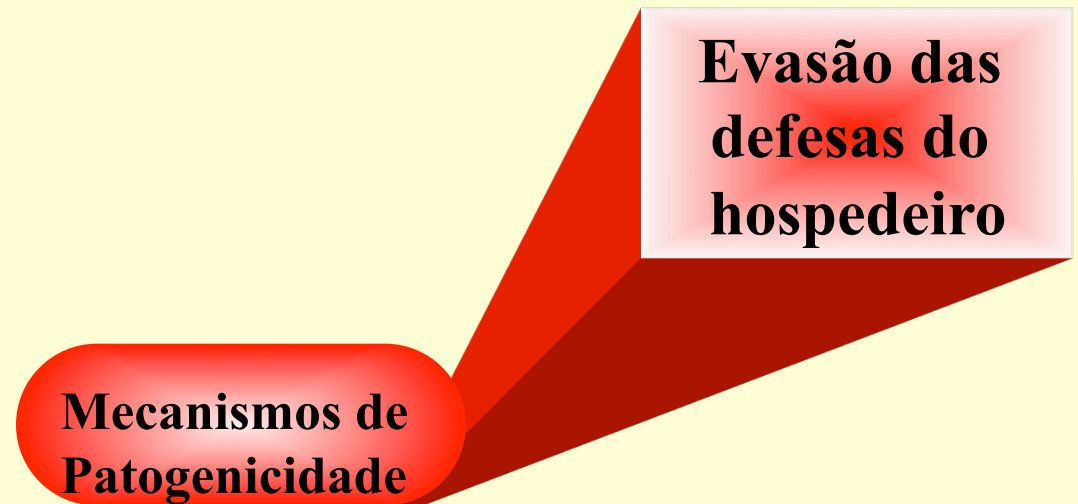
Endotoxinas (Lipopolissacarídeos- LPS)

Bactérias Gram Negativas



LPS

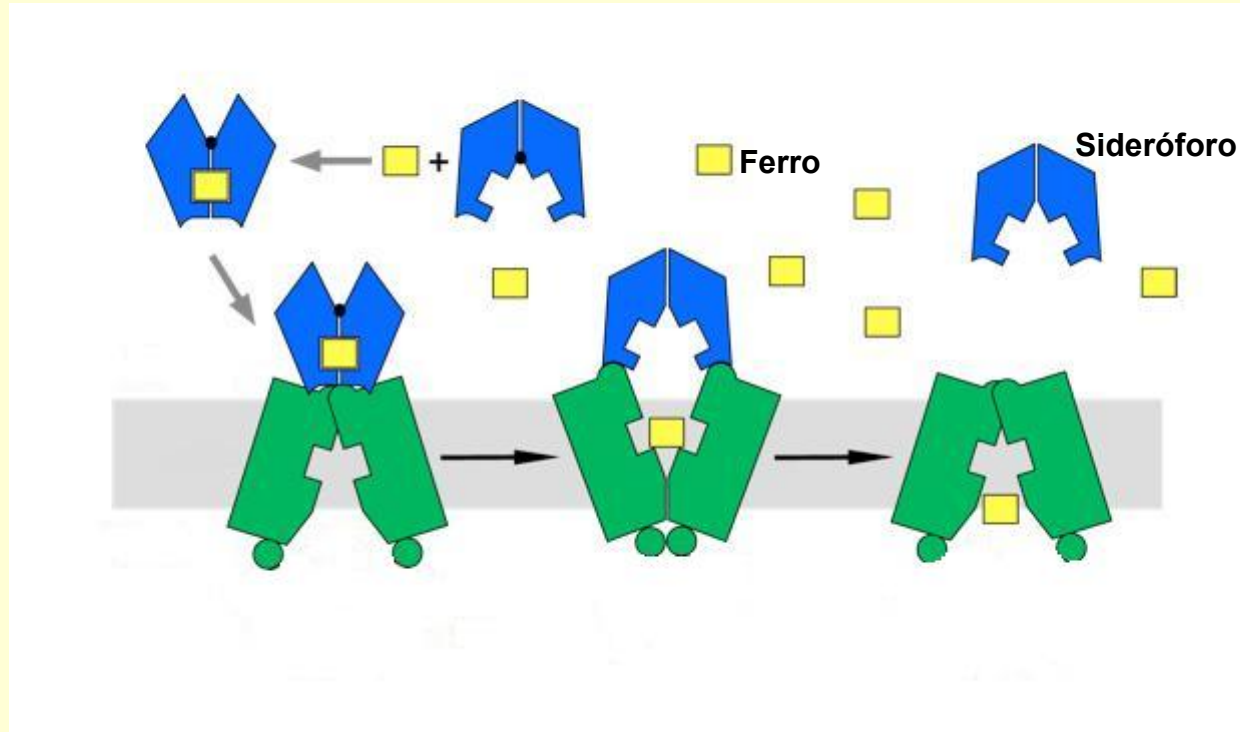
Principais estratégias de virulência em bactérias



Estratégias para captação de nutrientes

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

Sistema de Captação de Ferro



Sideróforo: quelante de ferro de alta afinidade

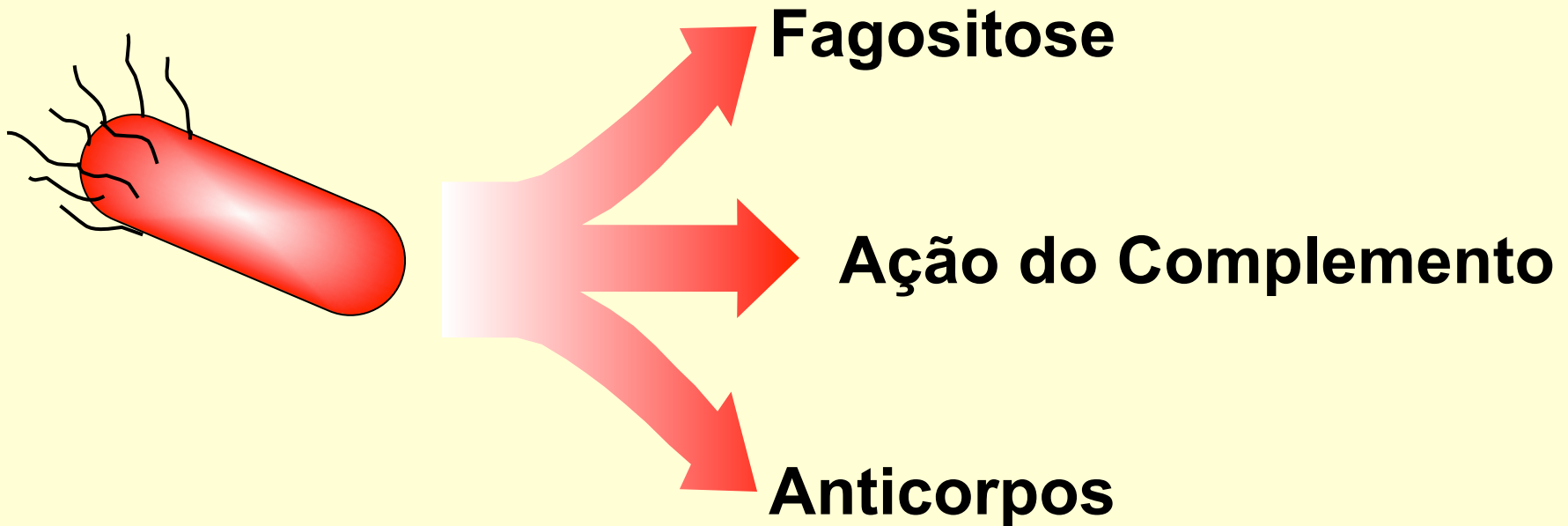
Principais estratégias de virulência em bactérias

Mecanismos de Patogenicidade

```
graph TD; A[Mecanismos de Patogenicidade] --> B[Captação de nutrientes]
```

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 fagocitos)

Variação 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?