

## RELAȚIILE MICROORGANISM - GAZDĂ

## DEFINIȚII

- **Aderență** (atașare, adeziune)
  - procesul prin care bacteria se leagă de suprafața celulei țintă
  - principalul pas în inițierea procesului infecțios.
- **Diseminare** (invazie)
  - procesul prin care microorganismul se răspândește de la poarta de intrare în tot organismul
- **Infecție**
  - multiplicarea unui agent infecțios patogen în interiorul organismului, chiar dacă este neînsoțită de manifestări clinice de boală.

## DEFINIȚII

- **Microorganism nepatogen**
  - face parte din flora normală
  - nu produce îmbolnăvire
- **Microorganism patogen**
  - microorganism care întotdeauna cauzează boală.
- **Microorganism potențial patogen** (oportunist)
  - microorganism capabil să cauzeze îmbolnăvire doar atunci când este afectat sistemul de apărare al macroorganismului
- **Microorganism saprofit**
  - bacterii care trăiesc în natură
  - se stabilesc rar în organism
  - au importanță redusă ca factori patogeni

## DEFINIȚII

- **Patogenitate**
  - capacitatea unui microorganism de a cauza boală prin virulență sau toxigenitate
- **Purtător asimptomatic**
  - persoană care adăpostește microorganismul fără a prezenta semne clinice de boală
  - care poate transmite microorganismul celor din jur

## PATOGENEZA INFECȚIEI BACTERIENE

- include
  - inițierea procesului infecțios
  - mecanismele care duc la instalarea semnelor și simptomelor bolii infecțioase
- interacțiunea bacterie - gazdă depinde de
  - capacitatea microorganismului de a se stabili în macroorganism și de a cauza leziuni
  - mecanismele de apărare ale macroorganismului

## PATOGENEZA INFECȚIEI BACTERIENE

- Bacteria acționează prin
  - capacitatea de aderare la substratul specific
  - invazivitate
  - toxigenitate
  - abilitate de a se sustrage răspunsului imun
- Dacă bacteria sau reacțiile imune lezează suficient macroorganismul apare boala infecțioasă manifestă clinic.

## infecție – boală infecțioasă

- **Infecție**

- interacțiunea dintre organismul gazdă și microorganismul care a depășit barierele antimicrobiene primare;

- **Boală infecțioasă**

- interrelația organism gazdă-microorganism are ca urmare leziuni importante cauzatoare de perturbări ale homeostaziei manifestate prin simptome și semne de suferință

## AGENT ETIOLOGIC

- Numim agent etiologic al unei infecții/boli acel microorganism care cauzează boala

## Postulatele lui Koch

- 1884 Robert Koch - agent etiologic al bolii dacă:
  - microorganismul este identificat la toate persoanele care manifestă boala respectivă și diseminarea lui în organism concordă cu leziunile observate;
  - microorganismul poate fi cultivat *in vitro*;
  - cultura pură a microorganismului izolat, inoculată la animal susceptibil reproduce boala;
  - microorganismul poate fi reizolat din leziunile apărute la animalul de laborator.

## „Postulate moleculare ale lui Koch”

- 1988, Falkow:
  - fenotipul sau caracteristicile investigate trebuie să fie asociate tulpinilor patogene;
  - inactivarea specifică a genelor codificante ale fenotipului patogen trebuie să ducă la scăderea măsurabilă a patogenității sau virulenței microorganismului;
  - revenirea sau reînlocuirea genelor mutante trebuie să restabilească patogenitatea tulpinii.

## microorganismele:

- **nepatogene**
- **patogene**
  - Neisseria gonorrhoeae
  - Mycobacterium tuberculosis
  - Treponema pallidum etc.
- **condiționat patogene (oportuniste)**
  - Escherichia coli
  - Klebsiella pneumoniae etc.

## PROCESUL INFECȚIOS

- **pătrunderea**
- **aderarea la substratul specific**
- **multiplicarea bacteriană**
- **diseminarea**
- **eliminarea**

## PROCESUL INFECȚIOS

### PĂTRUNDEREA

- Poarta de intrare
  - tractul respirator
  - gastro-intestinal
  - genito-urinar
  - tegumente și mucoase lezate (mai rar prin cele intacte)
- **una sau mai multe căi** pentru a pătrunde, a se instala și a se multiplica în organismul gazdă

## PROCESUL INFECȚIOS

### ADERAREA LA SUBSTRATUL SPECIFIC

- cel mai adesea de o celulă epitelială
- etapa obligatorie, indispensabilă inițierii procesului infecțios
- dacă bacteriile nu aderă de suprafața celulei sau a țesutului ele pot fi îndepărtate de mucus sau de alte fluide care spală suprafața țesutului
- proces complex în care au rol important
  - hidrofobicitatea
  - încărcătura electrică a suprafețelor
  - prezența unor molecule de legare specifice pe suprafața bacteriei
  - existența receptorilor specifici pe suprafața celulei țintă

## PROCESUL INFECȚIOS

### MULTIPLICAREA BACTERIANĂ

- După localizarea bacteriei în focarul primar de infecție începe multiplicarea bacteriană și diseminarea germenilor în organism.

## PROCESUL INFECȚIOS

### DISEMINEAREA

- poate avea loc
  - **direct prin țesut**
    - extindere locală în suprafață
    - extindere în profunzime
    - extindere regională
  - **prin torentul sanguin**
    - **bacteriemie** - prezența bacteriilor tranzitoriu în sânge
    - **septicemie** - prezența permanentă a bacteriilor în torentul sanguin unde se varsă încontinuu din focare septice primare și/sau secundare, însoțită de manifestări clinice caracteristice

## PROCESUL INFECȚIOS

### ELIMINARE

Microorganismul poate fi eliminat din organismul infectat

- pe tot parcursul bolii
- doar în anumite etape de evoluție ale bolii
- prin intermediul excrețiilor și secrețiilor eliminate de pacient:
  - materii fecale,
  - urină,
  - spută,
  - puroi etc.

## VERIGILE PROCESULUI INFECȚIOS

- microorganismul
- macroorganismul
- mediul înconjurător

## MICROORGANISMUL

### Microorganismul Factori de patogenitate ai bacteriilor

- **PATOGENITATEA**
  - capacitatea unui microorganism de a declanșa în organismul gazdă fenomene morbide, patologice:
    - modificări locale,
    - modificări generale,
    - lezări ale unor funcții.
  - este un caracter de specie
  - este determinată genetic.
  - Microorganismele pot fi patologice prin
    - virulență și / sau toxigenitate.

## VIRULENȚA

- reprezintă gradul diferit de patogenitate al tulpinii microbiene agresoare și nu al întregii specii bacteriene
- depinde de condițiile în care trăiește germele
- poate fi cuantificată prin numărul de microorganisme necesare în condiții standard pentru a cauza moartea a 50% dintr-un lot de animale de laborator (doza letală 50%; DL50)
- Factorii care condiționează virulența unei tulpini bacteriene sunt
  - multiplicarea
  - invazivitatea

### *factorii somatici bacterieni care asigură virulența bacteriei:*

- pili (fimbrii) de adeziune;
- lectine – proteine cu tropism pentru carbohidrați;
- liganzi – molecule care realizează legături specifice cu molecule complementare de la nivelul substratului;
- glicocalix;
- slime – mediu vâscos peribacterian care mediază atașarea nespecifică a bacteriilor;
- capsula – rol antifagocitar, uneori rol în aderare
- antigenul Vi de suprafață al unor bacili Gram negativi etc.

### *factori solubili bacterieni care asigură virulența bacteriei:*

- coagulaza – liberă sau legată la *S.aureus*;
- leucocidina – produsă de *S.aureus* după ce a fost fagocitat;
- catalaza – inhibă sau inactivează radicalii activi de oxigen;
- enzime litice:
  - colagenaza, fibrinolizina, hialuronidaza – stafilococ, streptococ
  - hemolizine;
  - lecitinaza – clostridii;
  - proteaze, DN-aze, RN-aze, lipaze etc.;

### *factori solubili bacterieni care asigură virulența bacteriei:*

- substanțe care inhibă sau modifică răspunsul imun:
  - endotoxina – crește sinteza de interleukină 1;
  - IgA proteaza – meningococ, gonococ;
  - proteina A – stafilococ; inhibă opsonizarea;
  - producerea superantigenelor –
    - *S.aureus*;
    - molecule care pot activa independent limfocitele T ceea ce poate determina atât anergie cât și hiperactivarea sistemului imun.

## TOXIGENEZA

- Germeii
  - se multiplică la poarta de intrare
  - unde elaborează toxine
  - care produc alterări celulare și tisulare la distanță.
- Bacteriile produc 2 categorii de toxine:
  - toxine proteice (exotoxine)
  - toxine lipopolizaharidice (endotoxine)

## Exotoxinele

- sunt produse de
  - bacili Gram pozitivi, codificate de:
    - gene ale profagilor
      - toxina difterică
      - toxina botulinică
    - plasmide
      - toxina tetanică
      - toxina cărbunoasă
  - bacili Gram negativi, codificate de:
    - gene cromozomale
      - V.cholerae
      - Shigella dysenteriae tip 1
      - Paeruginosa
    - plasmide
      - unele tulpini de E.coli

## Exotoxinele

- pot fi:
  - **citotoxine**
    - acționează asupra membranei celulelor eucariote.
  - **toxine A-B**
    - formate din 2 părți:
      - polipeptidul A (active) (enzimă, ADP-ribosiltransferaza)
      - una sau mai multe polipeptide B (bind) cu rol de liganzi
    - se leagă de receptorul specific celular, prin pinocitoză
    - porțiunea A ajunge în citoplasmă unde va ataca o anumită țintă moleculară ceea ce face ca fiecare exotoxină să aibă acțiune specifică

## Exotoxinele

- Exotoxinele A-B au următoarele caracteristici:
  1. se desprind ușor de bacteriile care le produc, difuzând în mediul înconjurător;
  2. pot fi obținute pe medii de cultură, pot fi separate prin filtrare;
  3. sunt proteine cu greutate moleculară mare;
  4. sunt termolabile (excepție enterotoxinele) și sunt descompuse de enzimele proteolitice;

## Exotoxinele

5. sunt antigene complete, puternice,
  - anticorpii specifici formați față de exotoxine – **antitoxine**
  - antitoxinele se formează în urma bolii sau a vaccinării;
6. pot fi transformate, sub acțiunea concomitentă a căldurii și a formolului, în **anatoxine (toxozii)**
  - netoxice
  - puternic antigenice
  - utilizate
    - în profilaxia bolilor produse de germeni respectivi
    - pentru hipermunizarea animalelor de laborator în scopul obținerii de seruri antitoxice.
  - Anticorpii (antitoxine) apar după vaccinare cu anatoxină neutralizează activitatea toxică prin cuplare specifică cu toxina;

## Exotoxinele

7. au toxicitate foarte mare (DLM de ordinul ng/kg corp);
8. efectul lor se instalează după o perioadă de incubație;
9. au efect specific
  - simptomele declanșate - specifice pentru fiecare toxină în parte
  - specificitatea toxinelor A-B are dublă condiționare:
    - specificitatea exotoxinei pentru receptorul celular
    - specificitatea țintei pentru ADP-riboză

### ***Endotoxinele***

- produse de bacterii Gram negative
- codificate cromozomal
  
- Endotoxinele au următoarele caracteristici:

### ***Endotoxinele***

1. sunt localizate pe membrana externă a bacteriilor Gram negative și sunt eliberate după liza acestora;
2. nu pot fi obținute pe medii de cultură;
3. sunt lipopolizaharide în compoziția lor fiind incluși acizi grași, un lipid A și lanțuri de polizaharide;
4. sunt termostabile și nu sunt descompuse de enzimele proteolitice;

### ***Endotoxinele***

5. sunt imunogene în anumite condiții dar anticorpii nu le neutralizează complet efectele;
6. nu pot fi transformate în anatoxine;
7. au toxicitate moderată (DLM de ordinul  $\mu\text{g}/\text{kg corp}$ );
8. efectul lor se instalează imediat ce sunt eliberate;

### ***Endotoxinele***

9. nu au efect specific
  - simptomele declanșate - aceleași indiferent de bacteria care le produce
  - acționează prin stimularea eliberării de citokine din macrofage (interleukina 1, 6, 8)
    - Citokinele împreună cu factorul de necroză a tumorilor și cu factorul de activare a plachetelor stimulează producerea de prostaglandine și leucotriene.
  - În funcție de cantitatea de endotoxine eliberată pacientul va prezenta febră, leucopenie urmată de leucocitoză, hiperglicemie urmată de hipoglicemie, diaree hemoragică secundară efectelor endotoxinei asupra plachetelor sanguine și complementului.
  - Dozele mari eliberate brusc în circulație determină colaps cardiovascular cu coagulare intravasculară diseminată simptome care caracterizează **șocul endotoxinic**.