

# **Patogenita a virulence**

## **Faktory virulence**

### **Průběh a formy infekce**

**Filip Růžička**

**Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně**

**Přednáška pro ZL 2021**

**Symbióza** - těsné soužití dvou rozdílných organismů

**Mutualismus** – oba partneři mají ze soužití užitek  
a sami o sobě nemohou přežít

**Komensalismus** – vztah pro jednoho prospěšný,  
pro druhého indiferentní

**Saprofytismus** – výživa z odumřelých částí hostitele

**Parasitismus** – jednomu vztah prospívá, druhému  
škodí → důsledek = patogenita

**Infekce (nákaza)** – vztah (konflikt) mezi patogenními mikroby a makroorganismem (= hostitelem)

Původce (etiologické agens)

- a) pronikne do organismu a množí se v něm,  
nebo se usadí a na površích
- b) nepříznivě působí

**Kolonizace** = stav, kdy tělesný povrch

- 1) osídí nepatogenní mikrob, nebo
- 2) usazený tam patogen nevyvolává chorobné příznaky

## Hippokratova fyziologická these:

Choroba (každá, tedy i infekční) - důsledek jistých nedostatků organismu

## Pasteurova a Kochova mikrobiální antitheze:

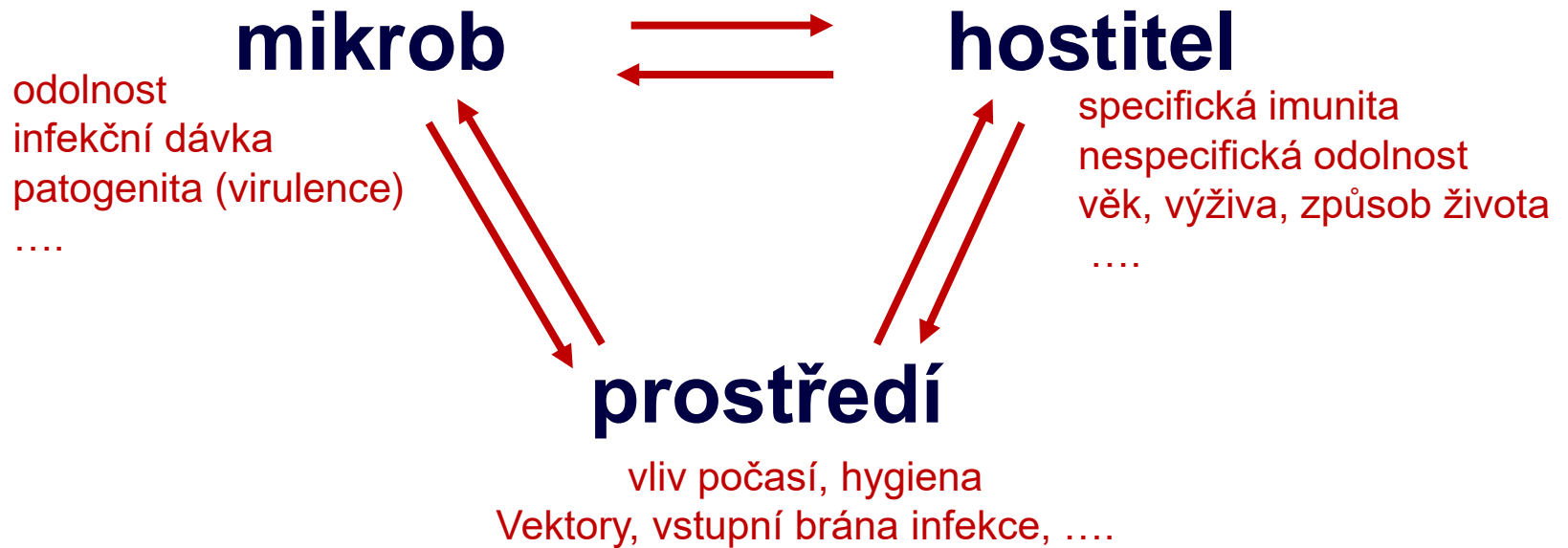
Příčinou infekční choroby je mikrob

## Ekologická syntéza (syntéza předchozích)

Za vznik infekční choroby odpovídají: mikrob, hostitel a prostředí

# Vztah mikrob × hostitel

Je dynamický a je ovlivňován prostředím



Onemocnění není pravidlem (pro parazita bývá výhodnější pokojné soužití)

Hostitel se snaží parazita zbavit, nebo aspoň lokalizovat

# Patogenita

Schopnost mikroba **vyvolat onemocnění**, tj. přítomny chorobné příznaky (manifestní infekce, otravy).

**Vlastnost druhová** - závisí jak na druhu mikroba i hostitele (vnímavý či rezistentní vůči konkrétnímu mikroorg.)

**Přímé poškození / Toxicita / Hypersenzitivní reakce**

## Patogeny primární - obligátní

→ onemocnění i u jinak zdravých jedinců  
hlavně původci klasických nákaz (záškrť, břišní tyf, mor, kapavka, tetanus, chřipka, spalničky atd.)

## Patogeny oportunní - fakultativní

(často příslušníci normální mikroflóry, jinak nepatogenní)

→ nemoc vzniká jen za určitých podmínek :

- když se mikroby dostanou na jiné místo těla
- sníží se obranyschopnost jedince

**Oportunní infekce** = infekce na oslabeném terénu, často sekundární  
(HIV ⇒ CMV infekce, kandidóza, herpes zoster aj.)

# Virulence

stupeň (míra) patogenity určitého kmene mikroba

(!!! patogenita je vlastnost jistého druhu mikroba, který může mít kmeny vysoce virulentní i téměř avirulentní)

Projevy virulence závisí také na stupni **odolnosti infikovaného jedince**

Ukazatel virulence kmene: schopnost usmrtit - 50% **letální dávka** (LD<sub>50</sub>)  
- množství mikroba, které usmrtí přesně 1/2 pokusných zvířat)

**Zesílení virulence:** opakovanými pasážemi kmene na témže hostiteli (vysoce virulentní bývají kmeny z pitevního materiálu); změna populace hostitele

**Atenuace:** umělé oslabení virulence (atenuované kmeny slouží k přípravě očkovacích látek neboli vakcin)

# Hlavní složky patogenity a virulence

**1. Kontagiozita** (nakažlivost) – schopnost přenášet se mezi hostiteli

## **2. Invazivita**

- schopnost vstoupit do hostitele, množit se v něm a šířit se jím
- schopnost překonávat obranu hostitele

**3. Toxicita** – schopnost poškozovat hostitele



# Kontagiozita

**Způsob přenosu** - zejm. na způsobu vylučování a množství vylučovaných mikrobu

**Tenacita mikroba** – (stabilita v prostředí) na jeho odolnosti vůči zevnímu prostředí

**Minimální infekční dávka** - počet mikrobů nutných ke vzniku infekce

↑ - *V. cholerae*, *salmonely* (cca  $10^8$  bb.)

↓ - *shigely* ( $10^2$  bb.), *gonokoky* a *TBC* ( $10^1$ bb.), *Coxiella burnetii* ( $10^0$ )

**Vstupní brána:** obecně sliznicemi proniká infekce snáz než pokožkou

**Chování hostitele** – zneužití obranných reflexů (kašel, kýčání, průjem)

*T. gondii* – infikovaní hlovavci ztrácejí strach z koček

# Invazivita

Vstup do hostitele – překonání **bariér** (vč. **konkurence komenzálů**)

**Adheze** - specifické **adheziny** a **fimbrie**, **extracelulární polymerní matrix**

**Penetrace** - invaziny a penetrační faktory

- vynucená fagocytóza (internalin *L. monocytogenes*)

**Vstupní brány**: Sliznice respiračního traktu

Sliznice zažívacího traktu

Sliznice urogenitálního traktu

Jiné sliznice (spojivka)

Placenta

Kůže včetně podkoží

- neporušená

- rána - kůže (*S. aureus*, *Str. pyogenes*, *B. anthracis*,  
*F. tularensis*, virus bradavic)

- sliznice (*T. pallidum*, HBV, HIV)

- pokousáním (v. vztekliny, *P. multocida*)

- bodnutím členovce (arboviry, borrelie, plasmodia)

# Schopnost množit se *in vivo*

**Intracelulární množení** - výhodnější – živiny, ochrana pře imunitou  
(*mykobakteria, rickettsie, chlamydie, listerie, i salmonelly*)

**Extracelulární množení** – zvl. v plasmě vadí protibakteriální látky  
(komplement, lysozym, protilátky), ale především málo volného  
železa (laktoferin, transferin), k získání Fe si bakterie tvoří  
siderofory, hemolyziny.....

## Schopnost šířit se organismem

Infekce lokální (*rýma, salmonelóza, kapavka*)  
systémové (*chřipka, meningitida*)  
generalizované (*spalničky, břišní tyf*)

### Způsob šíření:

lymfou,  
krví,  
*per continuitatem*,  
podél nervů, ..... aj.

# Toxicita

Schopnost mikroba poškozovat svého hostitele účinkem svých produktů - toxinů

Způsob účinku: buněčná smrt v důsledku lýzy buňky či apoptózy metabolické postižení (choleragen, tetenospasmin aj.)

**Endotoxiny** - součást mikrobiální buňky – do okolí se uvolní po rozpadu bb.

**Exotoxiny** - proteiny secernované do okolí mikroba

Možno dělit i dle mechanismu účinku

**Invaziny** - faktory průniku

**Agresiny** - toxiny poškozující mezibuň. hmotu

- cytolyziny

- blokátory syntézy proteinů

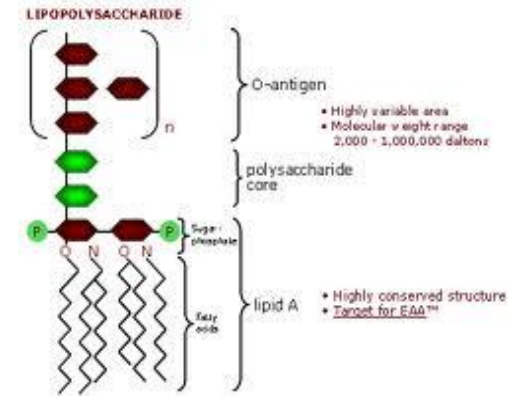
- toxiny farmakologicky účinné - účinkující na membráně  
- účinkující intracelulárně

**Moduliny** (modulace imunitních mechanismů) - **endotoxiny, super-Ag**

**Impediny** - únik před imunitou

# Endotoxiny - součást mikrobiální buňky imunomodulační efekt (moduliny)

**(G-) endotoxin buněčné stěny (TLR4)**  
(Jarisch-Herxheimova reakce po ATB)



**(G+) fragmenty peptidoglykanu (TLR1,2,6)**  
**a teichoových kyselin (TLR4)**

aj.....

**PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns)**



**PRRs (Pattern Recognition Receptors) - TLR**

- pyrogeny (makrofágy → IL1, IL6, TNF)
- aktivace makrofágů a B-Ly
- aktivace komplementu (C3a, C5a)
- hemokoagulační systém



zánět  
↓  
endotoxický šok

**Exotoxiny** - proteiny secernované do okolí mikroba

**Toxiny poškozující mezibuněčnou hmotu** (hyaluronidáza)

**Toxiny poškozující (destruující) membránu** - cytolyziny

**Toxiny účinkující na membráně** – po vazbě na receptor interferují s přenosem signálů v hostitelské buňce

Termostabilní enterotoxiny (stimulace guanylátcyklázy  
→ ↑ cGMP → ↑ proteinkináza G → průjem)

**Superantigeny** (přímá vazba na TCR a MHC třídy II  
APC → aktivace Tly )

**Toxiny účinkující intracelulárně**

AB toxiny - **A**ctive (enzym)-**B**inding (vazebná a  
průniková komponenta)

# Účinek na cílové orgány/struktury

- **Neurotoxiny** (botulotoxin, tetanospasmin)
- **Enterotoxiny** (cholera gen, termolabilní a termostabilní enterotoxiny *E. coli*, stafylokokové enterotoxiny, enterotoxin *C. perfringens*, enterotoxiny *Bacillus cereus* aj.)
- **Dermonekrotoxiny** (difterický, stafylokokový alfa toxin aj.)
- **Cytotoxiny** (*Clostridium difficile* aj.)
- **Kardiotoxiny** (difterický toxin aj.)
- **Kapilarotoxiny** (*A. haemolyticum*, *C. ulcerans*, *B. anthracis* aj.)
- **Hemolyziny, leukocidiny** (Panton-Valentinův leukoidin *S. aureus* aj.)
- **Superantigeny** (streptokokové pyrogenní toxiny, stafylokokový toxického šoku – TSST1 aj.)

# **Faktory průniku - invaziny**

Toxiny poškozující mezibuněčnou hmotu

**Hyaluronidáza**

**DNAasa**

**Streptokináza – fibrinolysin**

**Kolagenázy**

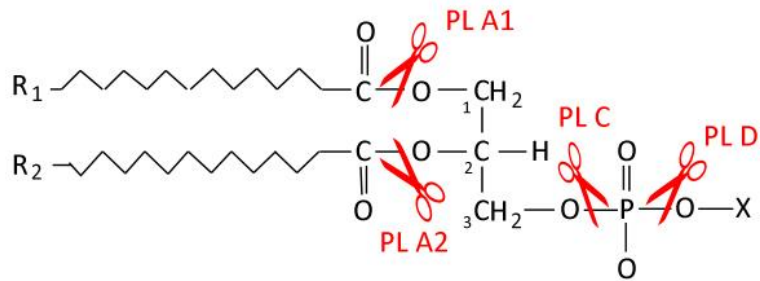
**Elastázy**

**Cytolyziny**



# Cytolyziny - poškozují membrány → lýza buněk

## Fosfolipázy



PLC  $\alpha$ -toxin *C. perfringens*

$\beta$ -lyzin *S. aureus*

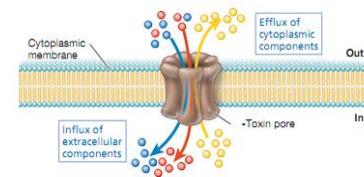
(sfingomyelin)

PLD - *Arcanobacterium hemolyticum*

PLA - (zevní membrána - metabolismus)

**Toxiny vytvářející v membránách póry** - průchod iontů → narušení membránového potenciálu → apoptóza či osmotický lýza

$\alpha$ -lyzin *S. aureus* (monomer → vazba na membránu → heptamer - prekomplex → pór 1 nm)



**Oxigenlabilní hemolyziny** - streptolysin O, pneumolysin, listeriolysin O, tetanolysin, cereolysin O (monomery → vazba na cholesterol → polymerizace v membráně → pór 30 nm)

**Proteázy** – narušení membránových proteinů (*Porphyromonas gingivalis*)

**Povrchově aktivní látky** –  $\delta$ -lyzin *S. aureus*

# Farmakologicky účinné toxiny

Obvykle toxiny typu A-B

## Neurotoxiny

**Tetanospasmin** – vstup nervosvalovými spojeními → retrogradní axonální transport → CNS

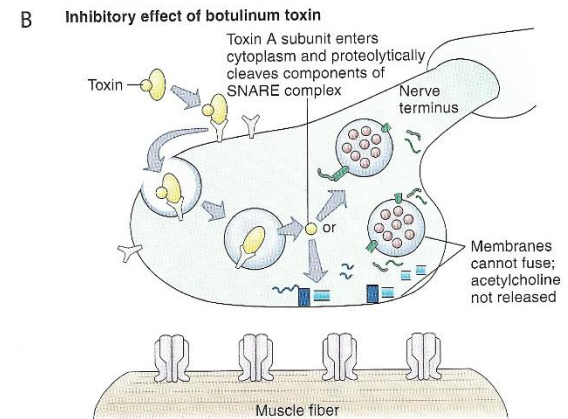
Složka B - vazba na disialogangliosidy (GD2 a GD1b) na membráně neuronu

Složka A – Zn-endopeptidáza → degradace synaptobrevinu → znemožňuje uvolňovat inhibiční neurotransmitery GABA a glycin.

## Botulotoxin

Ze střeva → krev → nervosvalové ploténky

→ blokuje uvolňování acetylcholinu



# **Toxiny s transferázovou aktivitou**

Katalyzují ADP-ribosylaci cílového proteinu v buňce  
Ovlivňují koncentraci cAMP, příp. cGMP

## **Cholerový toxin** (A-B<sub>5</sub> toxin)

Složka B - vazba monomerů na gangliosidy  
→ polymerizace (pentamer) → internalizaci složky A

Složka A - ADP-ribosyltransferáza → ribosylace G-proteinu  
(neinhibuje adenylát cyklázu) → ↑cAMP → zábranu absorpce  
sodíkových iontů → ztráty chloridových iontů a vody → průjem

## **Pertusový toxin** (A-B<sub>5</sub> toxin)

Složka B - 1. vazba na receptor - polymerizace - tvorba kanálku skrze  
membránu

Složka A - ADP-ribosyltransferáza → ribosylace G-proteinu (neinhibuje  
adenylát cyklázu) → ↑cAMP → senzibilizace buňky pro histamin,  
lymfocytóza a leukocytóza, + buň

## **Difterický toxin**

# Blokátory syntézy proteinů

**Difterický toxin** – 58 kDa protein (toxiny typu A-B)

**Složka B:** doména R - vazba na receptor,  
doména T - tvorba kanálků skrze membránu

**Složka A:** doména C - ADP-ribosyltransferáza - vazba ADP-ribózy na  
elongační faktor 2 → blok proteosyntézy  
→ + buňky

→ nekrózy kůže /rány/ a sliznic /pablány/, po průniku do organismu  
poškozuje i další buňky, např. kardiocyty

**Shigatoxin a shiga-like toxin (EHEC)**

5 vazebných jednotek - vazba na receptor Gb3 (enterocyty, ledviny,  
CNS)

katalytická jednotka → odštěpí specifický adenin z 28S rRNA na 50S  
→ blok proteosyntézy

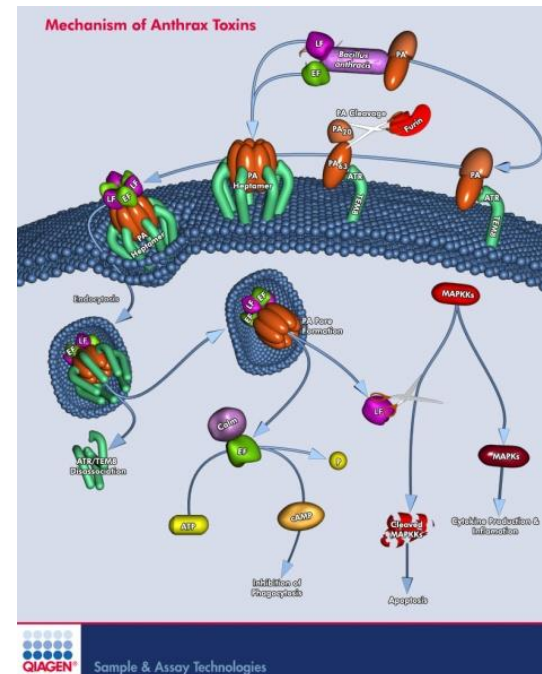
→ dyzenterie, hemolyticko-uremický syndrom

# Komplexní toxin *Bacillus anthracis*

**Protektivní faktor** - průnik do buňky

**Edematogenní faktor** -  $\text{Ca}^{2+}$  calmodulin dependentní adenylátcykláza -  $\uparrow$  cAMP

**Letální faktor** - Zn-proteináza inaktivující MAP kinázu regulující proliferaci buněk



# Superantigeny

antigeny, které nevyžadují pro svou interakci s imunitním systémem zpracování antigen prezentujícími buňkami

**Enterotoxiny** (*S. aureus*, *B. cereus*, *Clostridium* aj...)

**Toxin toxického šoku** *St. aureus*

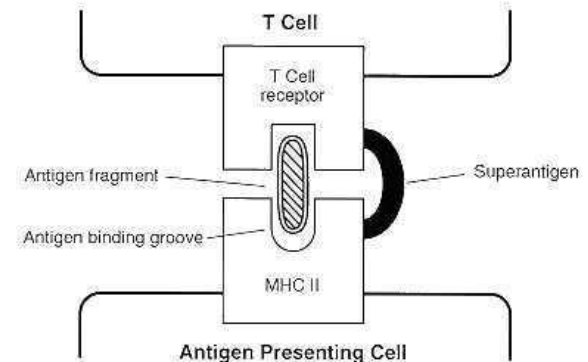
**Pyrogenní toxiny** *Str. pyogenes*

Dvě vazebná místa

**receptory Th lymfocytů (TcR)**

**beta2-doménu MHC II makrofágů**

- polyklonální aktivace T-buněk  
(superantigeny interagují asi s 20-25% T lymfocytů  
x konvenčních antigeny < 0,001%)
- produkce prozánětlivých cytokinů IL-2, IFN- $\gamma$  a TNF- $\beta$   
+ aktivace makrofágů produkujících IL-1 a TNF-alfa.
- **indukce celkové obranné reakce** – septicko-toxický šok



# Překonávání obranných mechanismů host.

## Populační expanze

## Odolnost vůči nespecifické imunitě

**Poškození bariér a očistných mechanismů** - např. poškození řasinkového epitelu (*H. influenzae*, *B. pertussis*, v. chřipky aj.)

**Schopnost odolávat účinku komplementu** - zábrana aktivace (pouzdro, O-Ag, inhibitory aktivace...)

**Interference s funkcí cytokinů** (interferon  $\alpha/\beta/\gamma$ : HIV, HBV, E-BV)

**Molekuly vázající Fe** (siderofory - např. enterobaktin a enterochelin)

### Schopnost odolávat fagocytóze

- zábrana fagocytózy (např. pouzdro)
- přežití fagocytózy (např. kataláza)
- poškození fagocytů a PMN (např. perforiny:  
Panton-Valentine leukocidin u *S. aureus*)

### Inhibice interakce s mikrobicidními kationickými proteiny

(např. proteázy, změna LPS  $\uparrow$ +náboje)

# Odolnost vůči specifické imunitě

## Skrývání mikroba

- intracelulární patogeny
- kolonizace imunologicky privilegovaných míst (méně Ly, Compl. aj.)  
např. kůže, sliznice, CNS, klouby, placenta, abscesy aj.

**Antigenní mimikry** (*S.pyogenes* - , *treponema* - kardiolipin)

## Ukrývání povrchových antigenů

Fc receptory (protein A *stafylokoků* aj.), *schistosomy* (MHC Ag, Ag. krevních skupin)

**Antigenní proměnlivost** (*trypanosomy*, *chřipka*, *kapavka*....)

## Navození tolerance

Kongenitální infekce – *zarděnky*, *lues*, *CMV*

Produkce  $\uparrow \uparrow \uparrow$  Ag  $\rightarrow$  CIK; slabá imunitní odpověď na některé Ag, potlačení Th1 či Th2 odpovědi (TBC: IL4  $\rightarrow$   $\uparrow$ Th2)

**Potlačení imunitní reakce - imunosuprese** (*HIV*, *EBV*, *CMV* *spalničky*, *TBC*, ....)

**Neutralizace protilátek** – proteázy štěpící Ig, bakteriální Fc receptory



# Poškození hostitele v průběhu infekce

**Přímé** - přímé působení patogena - agresiny a invaziny aj.

## **Nepřímé**

**Aktivace nespecifické imunity** – moduliny (např. endotoxín, TSST1 toxin a další superantigeny) či hyperaktivace komplementu  
→ cytokiny → **poškození zánětem** (septický šok, infekce CNS – edém, mozku, epiglottitis, poškození tkání aj.)

## **Aktivace specifické imunity**

**Přecitlivělost I. typu:** B Ly → IgE → anafylaktický šok (*Echinococcus*)

**Přecitlivělost II. typu:** B Ly → IgG a IgM → aktivace komplementu či cytotoxických leukocytů (*viry, malárie*)

**Přecitlivělost III. typu:** imunokomplexy (glomerulonefr. u *S. pyogenes*)

**Přecitlivělost IV. typu:** ThLy → cytokiny → aktivace makrofágů → tvorba granulomů – TBC, lepra, syfilis, aktinomykóza, *lymphogran. venereum, Toxocara* aj. )

**Autoimunita** – zkříženě reagující PL (revmatická horečka *S. pyogenes*)

## Nádorová onemocnění

*Helicobacter* – Ca žaludku

HBV, HCV – Ca jater

HIV - imunosuprese

HTLV-1 – T buněčná leukémie / lymfom

EBV - Burkittův lymfom, nasofaryngeální karcinom, Hodgkinův lymfom

Papilomaviry – Ca děložního čípku, bradavice

HHV-8 – Kaposiho sarkom

Polyomaviry - ?

Adenoviry - ???

# Patogeneze

vysvětluje vznik a vývoj chorobných příznaků (nemoci)

## Průnik a šíření agens v makroorganismu

**vstupní brána** - sliznice, kůže, rána, placenta....

**místa primárního množení** (kolonizace, často okolí vstupní brány)

**vlastní šíření (rozsev agens)**- lymfa, krev, per continuitatem, nervy ....

**cílový orgán** (typicky u hepatitid)

**místa vylučování z makroorganismu** (nemusí se shodovat se vstupní branou)

## Mechanismy obrany proti němu

## Vlastní příčiny chorobných příznaků:

a) přímo infekční agens

b) reakce makroorganismu na něj

# Průběh infekce

**Získání infekce** – vstupní brána

**Inkubační doba** - období mezi vstupem nákazy a vypuknutím choroby

**Prodromy** - ne vždy, nespecifické příznaky ( ↑t, cefalea, pocit nemoci aj.), hodiny - dny

**Syndrom infekční choroby** – klinické příznaky

**Rekonvalescence** - od ústupu potíží do normalizace nálezů

## **Relaps**

původce stejný, infekce vzplane znovu během rekonvalescence

## **Recidiva**

původce stejný, zůstává v těle, infekce vzplane znovu až po uzdravení

(nemoc Brillouva-Zinsserova = recidiva skvrnivky)

---

## **Reinfekce**

nová infekce stejným původcem zvenčí

## **Superinfekce**

nasedající infekce (jiný původce)

HBV → HDV

# Formy infekce

- **Inaparentní - bezpříznaková**  
jediným důsledkem: tvorba protilátek
- **Manifestní - klinicky zjevná**
  - subklinická:** jen necharakteristické příznaky
  - abortivní:** jen některé typické příznaky, či jen málo vyjádřené
  - klinická:** typické příznaky jako z učebnice
  - fulminantní:** velmi prudká, s dramatickými příznaky

# Trvání infekce

**Fulminantní - bleskový průběh**

**hodiny** (meningokoková sepsis)

**Akutní: dny** (rýma, salmonelóza)

**až týdny** (většina infekcí)

**Subakutní: měsíce** – buď jako komplikace,  
nebo jako pravidlo

(některé hepatitidy, bradavice, sepsis lenta)

**Chronická: roky** (tbc, lepra, dermatomykózy,  
parazitózy)

# Rozsah infekce

**Lokální:** brána vstupu + regionální uzliny, ev. jen určitý orgán (rýma, dermatomykóza, bradavice, nekomplikovaná kapavka, orgánový absces)

**Systemová:** celý orgánový systém (chřipka, plicní tbc, meningitida, rozsáhlá pyodermie, pyelonefritida, adnexitida)

**Generalizovaná:** pravidelně (exantematické virózy, břišní tyf, skvrnivka), nebo jako komplikace (sepsy po poranění, při cystitidě nebo cholecystitidě, salmonelóza kojence)



# Bezpříznakové chronické infekce

Obojí jsou známkou **selhání imunity**

Obojí se mohou **aktivovat**

**1. latentní:** agens se skrývá v neinfekční formě, resp. uvolňuje se z infikované buňky jen po aktivaci infekce

(HSV a VZV: bb. nervových ganglií, CMV: bb. ledvin a slinných žláz, EBV: lymfocyty)

**2. perzistentní:** agens lze dokázat běžnými postupy, protože je většinou přítomno v infekční formě (*Salmonella Typhi*, TBC, HBV, *Toxoplasma gondii* )

**primární × sekundární:** na první (primární) infekci nasedá infekce **sekundární (superinfekce)** vyvolaná jiným mikroboem

**primární × postprimární:** u **TBC**, u infekce **postprimární** je již vyvinuta pozdní přecitlivělost

**primární × rekurentní:** při latentních infekcích, např. **VZV:** primární = varicela  
rekurentní = herpes zoster

**Nosokomiální** = v souvislosti s pobytem v nemocnici, často zároveň oportunní

**latrogenní** = způsobená lékařským zákrokem

**Komunitní** = infekce získaná v běžné populaci (v terénu)

**Exogenní:** agens vniká do těla zvenčí

**Endogenní:** agens = příslušník normální mikroflóry (onemocnění není přenosné a nelze u něj stanovit inkubační dobu)

**Pyogenní:** vyznačuje se přítomností hnisání

**Specifická:** obvykle infekce s typickým patologicko-anatomickým nálezem (granulomy), např. **syfilis** nebo **TBC**

**Antroponózy** = infekce přenosné pouze mezi lidmi (břišní tyf, shigelózy, exantematické virózy, pohlavní nákazy aj.)

**Zoonózy** = infekce přenosné z živočichů na člověka i naopak (salmonelózy, tularémie, lymeská borrelióza, klíšťová encefalitida, trichofycie aj.)

**Sapronózy** = infekce přenosné z prostředí, v němž se agens aktivně množí (tetanus, legionelóza, histoplazmóza, amébová meningoencefalitida aj.)

**Aktivní:** stále ještě probíhá, i když třeba již bez zjevných příznaků

**Odeznělá:** bez známek aktivity procesu, ale zbývají následky nebo alespoň protilátky

**Recentní:** nedávná, proběhlá zhruba před několika týdny

Tyto přívlasky jsou typické pro interpretaci serologických nálezů

# Teorie fokální infekce

chronická infekce omezená na určité ložisko (fokus)

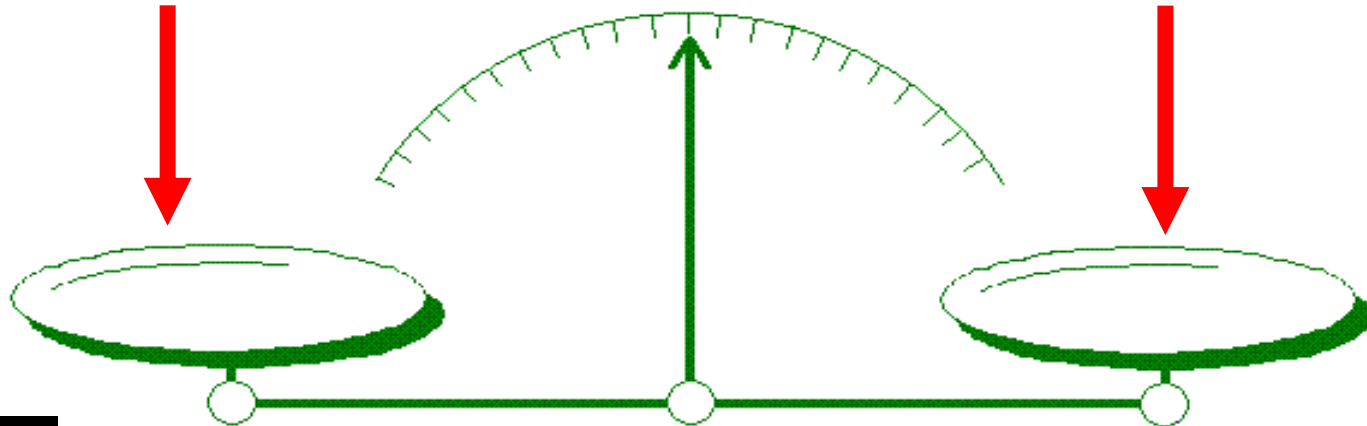
→ následek - systémové onemocnění s příznaky,  
často v jiném místě

- **revmatická horečka** – zánět srdce, ledvin a kloubů po infekci mandlí *Streptococcus pyogenes*
- **Reiterův syndrom** – reaktivní artritida po
  1. sexuálně přenesené urogenitální infekci *Chlamydia trachomatis* serotypy D-K
  2. infekci střev způsobené patogeny z rodů *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* nebo *Campylobacter*
- **hemolyticko-uremický syndrom** po střevní infekci *Escherichia coli* serotyp O157:H7
- **sterilní mykidy** např. dermatomykózy

# Výsledek infekce

patogenita druhu  
virulence kmene  
vysoká dávka  
neobvyklá brána  
přílišná reakce

↑ druhová rezistence hostitele  
↓ nespec. odolnost jedince,  
↓ rizikové faktory a funkční či  
anatomické poruchy  
↑ specifická imunita a její kvalita



**Úmrtí**  
(*exitus letalis*)

**Uzdravení s následky**  
obrný po encefalidě, hluchota po otidě,  
jizvy po abscesech, kaverny po plicní tbc

**Perzistentní infekce**  
nestačí-li imunitní systém agens odstranit

**Úplné uzdravení**  
(*restitutio ad integrum*)  
banální respirační,  
urogenitální, střevní i  
dětské generalizované  
infekce