

INFECȚIA. PROCESUL INFECȚIOS. REZISTENȚA NESPECIFICĂ A MACROORGANISMULUI

Particularitățile bolii infecțioase

1. Sunt provocate de agenți patogeni
2. Contagiozitate (capacitatea de a se transmite de la o sursă la o persoană receptivă)
3. Specificitate (un agent provoacă o infecție, ex.: *Clostridium tetani* este agentul tetanosului, etc.)
4. Evoluție clinică stadială
5. Imunitate la reinfecție (durată variabilă)

Apariția maladiei depinde de mulți factori, în special de *capacitatea agentului cauzal de a provoca maladia* și de *gradul de rezistență al gazdei* la această invazie

Microorganismele patogene se caracterizează prin:

- **Patogenitate** – capacitatea unei bacterii de a declanșa infecția. Este un *caracter de specie* determinat genetic (cromozom, plasmide, bacteriofagi).
- În cadrul unei specii patogene pot exista tulpini cu manifestare variată a patogenității – de la absența totală până la foarte înaltă.
- **Virulență** – gradul de patogenitate al unei *tulpini* (măsură cantitativă a patogenității). Se apreciază prin infectarea animalelor de laborator cu cantități diferite de mi/o.

- **INFECȚIA** – totalitatea proceselor biologice care se produc în ma/o în urma penetrării mi/o patogene sau potențial patogene (PP).
- **PROCESUL INFECȚIOS** – interacțiunea dintre mi/o și ma/o în diverse condiții ale mediului ambiant. Manifestarea lui poate fi *inaparentă / asimptomatică* (stare de portaj sănătos, eliminarea rapidă a mi/o) sau *simptomatică*.
- **MALADIA INFECȚIOASĂ** – manifestarea supremă a procesului infecțios, se caracterizează prin diferite simptome, determinate de efectele metaboliților microbieni (toxine, enzime, etc) sau de reacția imună a gazdei la prezența bacteriei.

ROLUL MICROORGANISMULUI ÎN PROCESUL INFECȚIOS. PATOGENITATEA ȘI VIRULENȚA

Relațiile dintre mi/o și ma/o gazdă:

1. **Comensalism** (flora bucală, intestinală, etc)
 2. **Parazitism** (prezența mi/o este nocivă pentru ma/o)
- Orice mi/o "parazit" capabil să provoace o infecție (în condiții adecvate) este considerat **p a t o g e n**.

Există 2 tipuri de mi/o patogene:

1. **Obligat (cert) patogene**, care infectează persoane imunocompetente cu doze mici
2. **Potențial patogene** (oportuniste), care pot cauza infecție numai cu doze mari sau la persoane imunocompromise (deseori fac parte din flora normală a organismului)

Mi/o patogene pot fi găzduite uneori fără a provoca maladia, astfel de persoane sunt numite **purtători** sănătoși de germeni

Unitățile de virulență:

- **DLM** – numărul de bacterii necesar pentru a ucide 80% din animalele infectate
- **DL₅₀** – 50% letalitate
- **DCL** – 100% letalitate
- **DI₅₀/DI** – provoacă boala la 50% / 80% animale

Modificarea virulenței:

- **Amplificarea** prin transfer și recombinare genetică, condiții optime pentru creștere
- **Reducerea** (atenuarea) prin menținerea bacteriilor în condiții nefavorabile (t, factori chimici, etc), mutații

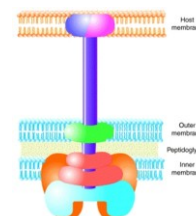
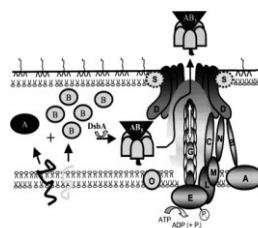
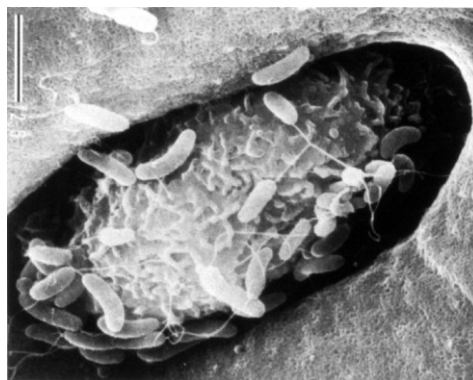
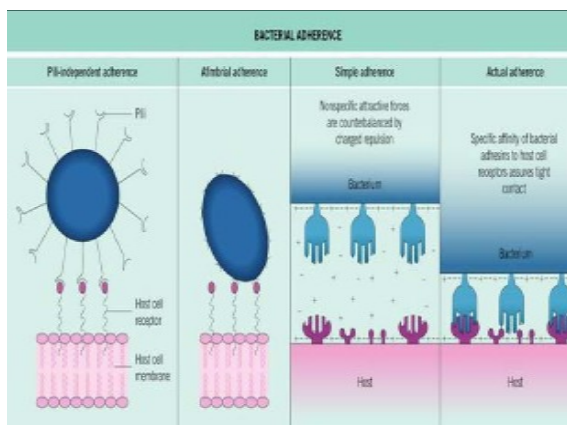
Bacteria patogenă trebuie:

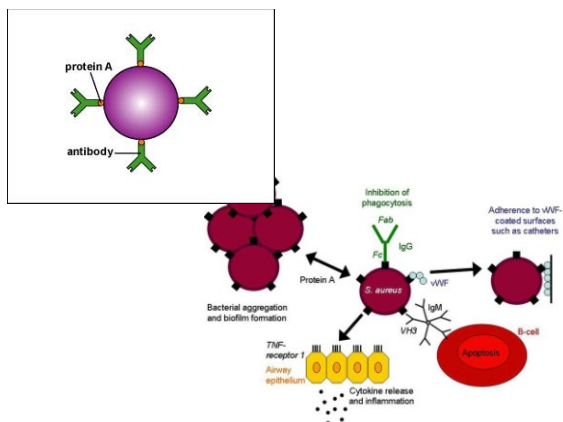
1. Să fie capabilă de a se *transmite* între gazde
2. Să *penetreză* în organismul-gazdă
3. Să se *răspândească* prin organism
4. Să se *multiplice și să persiste* (evitând sau distrugând sistemul imun al gazdei)
5. Să *producă leziuni*

Aceste capacități sunt asigurate de **factorii de patogenitate**.

Factorii de patogenitate ai bacteriilor**I. Factori structurali (somatici)**

1. **Adezine** - fimbriile, glicocalixul, proteine de adeziune ale peretelui celular. Asigură aderarea bacteriilor la receptorii de pe suprafața celulelor-țintă sau la proteine matriciale extracelulare (colagen, fibronectină, laminină, elastină, etc)
2. **Proteine ale sistemelor de secreție (tipuri I-IV)**
3. **Capsula** – antifagocitar, anti-complement
4. **Antigenul O** - antifagocitar
5. **Peptidoglicanul** (adeziune, agresie tisulară)
6. **Acizii teichoici/lipoteichoici** (adeziune, toxicitate)
7. **Proteina A la stafilococi** (acțiune antifagocitară prin fixarea Fc a IgG)
8. **Proteina M la streptococi** (adeziune, a/fagocitar)





II. Enzime de patogenitate (responsabile de persistență, diseminare și producerea leziunilor)

- Plasmocoagulaza (formarea trombilor septici-efect antifagocitar, propagare în organism)
- Fibrinolizina (eliberarea bacteriilor din trombi)
- Hialuronidaza (diseminare, leziuni tisulare)
- Colagenaza (identific)
- Neuraminidaza (lichiefierea mucusului)
- Proteaze (ex.: distrugerea Ig A secretorii)
- Dezaminaze
- Decarboxilaze
- Fosfataze, etc

III. Toxine bacteriene (responsabile de leziuni)

- *Exotoxine* (proteice, secrete în mediul extracelular)
- *Endotoxine* (LPZ, legate de celula bacteriană)

Caracteristica exotoxinelor:

- Proteine produse de bacterii G+/G-
- Pot fi secrete în mediul extern, eliberate în spațiul periplasmic sau fixate pe suprafața celei
- Termolabile (excepție – enterotoxina stafilococică și TS (toxina termostabilă) a *E. coli*)
- Hidrosolubile și acționează la distanță
- Efectul se instalează după o perioadă de incubație
- Manifestă tropism (specificitate de acțiune)

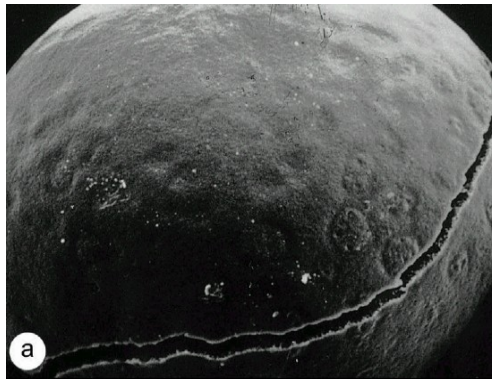
- Toxicitate înaltă (DLM de ordinul ng/kg)
- Exotoxinele sunt imunogene (induc sinteza anticorpilor - antitoxine)
- Antitoxinele neutralizează activitatea exotoxinei (faza de fixare pe receptorii celulari)
- Exotoxinele tratate cu formol 0,4% și menținute la 39-40°C timp de 3-4 săptămâni se transformă în **anatoxine**. Ele sunt lipsite de toxicitate dar păstrează imunogenitatea (utilizate în calitate de vaccin).

Suportul genetic al exotoxinelor: **cromozom** (dizenterică,), **plasmide** (toxina antraxului, toxina tetanică), **profagi** (toxina difterică, botulinică).

Tipurile de exotoxine:

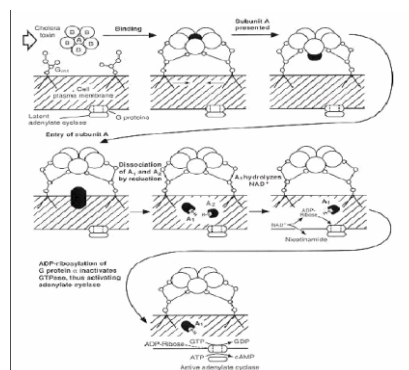
I. Toxine citolitice

Dereglează membranele celulare prin acțiune enzimatică (fosfolipaza /lecitinaza, sfinngomielinaza) sau prin formarea porilor (streptolizina O, α -toxina/hemolizina *S.aureus*, leucocidina)



II. Toxine citotoxice, de tip A-B (acționează în interiorul celulei). Ex.: toxina difterică, botulinică, tetanică, holerică, etc

Au structură bipartită: fracția polipeptidică **B** (*cell binding*) este responsabilă de legarea de receptorii specifici din membrana celulei-țintă, fracția polipeptidică **A** (*active*) pătrunde în celulă (prin endocitoză sau translocare) și determină activitatea toxică.



Fiecare citotoxină acționează strict *specific*:

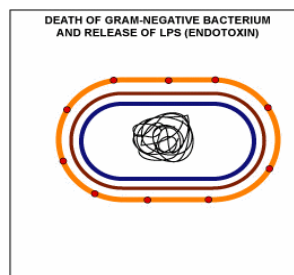
- toxina difterică – inhibă sinteza proteinelor,
- toxina botulinică și tetanică sunt neurotoxine, inhibă eliberarea neurotransmițătorilor,
- toxina holerică și pertusică – activează adenilat-ciclaza membranară, etc

Obținerea exotoxinelor bacteriene

- Cultivarea tulpinii toxigene în mediu lichid
- Filtrarea culturii pentru separarea toxinei
- Purificarea toxinei
- Concentrarea toxinei
- Determinarea activității toxinei (se măsoară în unități de floculare – **Lf**)

Caracteristica endotoxinei bacteriene

- Reprezintă complexe LPZ din peretele celular G- (cel mai toxic component este lipidul A).
- Este eliberată în urma lizei bacteriilor (sub influența sistemului imun al gazdei sau a unor AB).
- Termostabilă
- Ne-imunogenă
- Nu poate fi transformată în anatoxină
- DLM de ordinul mg/kg
- Efectul se manifestă imediat
- Determină efecte generale, indiferent de proveniență



Mecanismul de acțiune al endotoxinei :

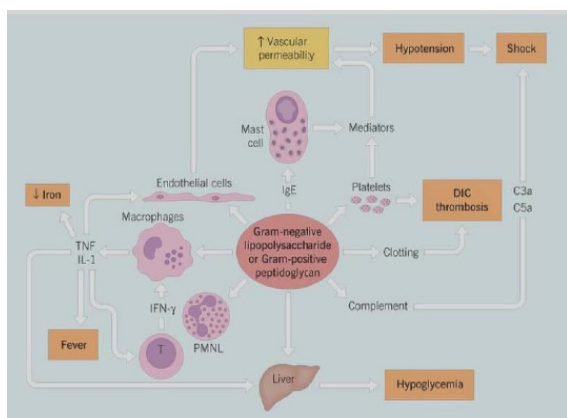
LPZ induce secreția unor substanțe biologice active (citokine pro-inflamatoare: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-a) de către macrofage și alte celule.

Inițial LPZ se leagă de o proteină serică (*LPS-binding protein*), ulterior acest complex interacționează cu un receptor de pe membrana macrofagului, CD 14. Există și molecule solubile de CD 14, astfel endotoxina poate să acționeze asupra altor celule, de ex.: celulele epiteliale.

Un alt receptor macrofagic poate interacționa cu LPZ – receptorul *toll-like* (TLR4).

În doze mari citokinele pot provoca **șocul endotoxemic (septic)**, comun pentru toate bacteriile G-:

- Febră (eliberarea pirogenilor IL-1, TNF de către celulele care au captat endotoxina)
- Leucopenie, urmată de leucocitoză
- Tulburări de coagulare (activarea factorului XII – formarea fibrinei și obstrucția capilarelor sanguine – coagulare intravenoasă diseminată)
- Hemoragii (consumarea factorilor de coagulare) în diverse organe (rinichi, suprarenale, plămâni, creier)
- Vazodilatate, urmată de colaps vascular (sechestrarea periferică a sângelui, hipovolemie, acidoză metabolică, scăderea bruscă a presiunii sanguine)



În consecință au loc leziuni hemoragice și necroză în diverse organe (rinichi, suprarenale, plămâni, creier...).

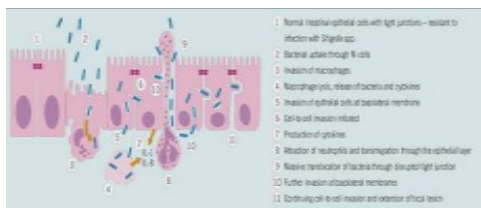
Pronosticul este foarte sever.

Alți factori ce asigură persistența mi/o:

- Variații antigenice
- Mimicria antigenică

IV. Moduline și invazine

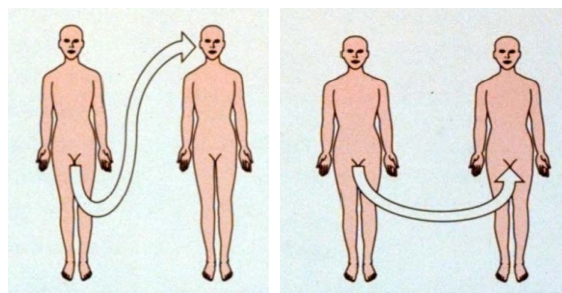
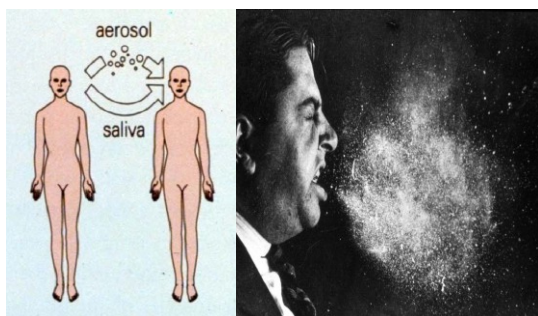
- Injectate la suprafața sau direct în interiorul celulei-țintă
 - Induce penetrarea (internalizarea) și propagarea bacteriană
- Se întâlnesc la Yersinia, Shigella, Salmonella, Escherichia



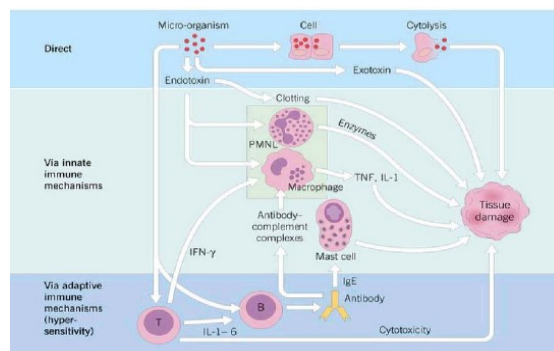
P A T O G E N E Z A BOLII INFECȚIOASE

Pătrunderea și răspândirea mi/o în ma/o

- **Sursa de infecție:** **omul** bolnav, reconvalescent, purtător sănătos (infecții antropozooz) sau **animalele** (infecții zooantropozooz)
- **Mecanismele de transmitere**
 1. Prin contact (direct, indirect)
 2. Fecal-oral (alimentar, hidric, etc)
 3. Aerogen (aer-praf, aer-picături)
 4. Transmisiv (prin intermediul vectorilor)
 5. Vertical (transplacentar)

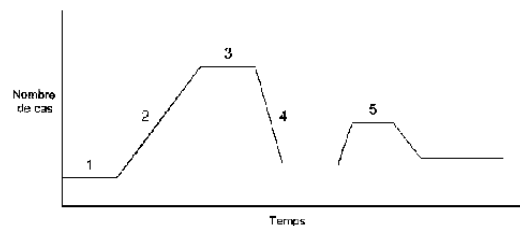


- Microbii penetrează prin tegument, mucoase sau direct în sânge (**porți de intrare**). Un microb poate avea una sau mai multe porți de intrare.
- **Doza critică** – ex.: dizenterie – 10^2 mi/o, febră tifoidă – 10^5 , holeră – 10^9 .
- La poarta de intrare bacteria aderă la celule (**adeziunea**) și se multiplică local (**colonizarea**), formând **focarul primar de infecție**. Infecția poate rămâne localizată sau poate să se răspândească (**invazia**) pe cale **limfatică, sanguină, pe calea nervilor** sau prin **continuitate** (din aproape în aproape). În țesutul afectat mi/o se multiplică și provoacă leziuni direct prin intermediul enzimelor sau toxinelor sau indirect, via mecanisme imune.
- Mi/o se elimină cu diferite secrete sau excrete ale ma/o, prin care are loc contaminarea altor gazde sau obiecte



Dinamica evoluției bolii infecțioase

- I. **Perioada de incubație** (de la penetrarea mi/o până la apariția primelor simptome). Durata – variabilă (ore – ani). Microbul se adaptează, se multiplică, produce toxine, enzime, etc.
- II. **Perioada de invazie (prodromală, de debut)**. Apar primele semne clinice, nespecifice (febră, frison, inapetență, astenie, etc). Durata – 2-3 zile.
- III. **Perioada de stare** (a manifestărilor clinice specifice). Durata variabilă.
- IV. **Perioada terminală** (convalescență și vindecare, sau cronicizare, sau stare de portaj, sau deces)



Criteriile de apreciere a rolului etiologic al agentului cauzal în survenirea infecțiilor specifice (postulatele lui Koch)

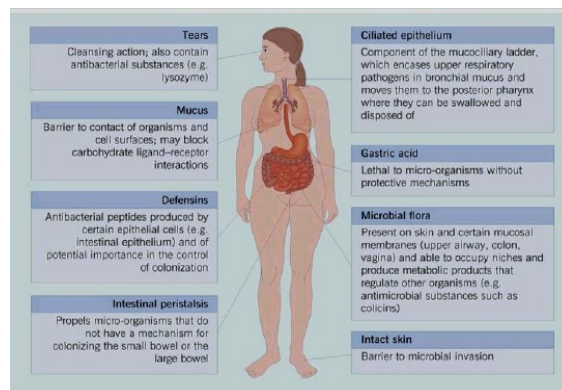
1. Bacteria trebuie să fie prezentă la toate persoanele bolnave
2. Bacteria trebuie să fie izolată de la bolnav și menținută în cultură pură
3. Cultura pură inoculată la un voluntar sau la un animal experimental trebuie să reproducă simptomele bolii
4. Aceeași bacterie trebuie să fie reizolată de la voluntarul sau animalul infectat

Actualmente se insistă pe genomul bacterian (*prezența genelor de patogenitate*)

- Rolul mediului ambiant și social în infecție (condițiile economice, condițiile de viață, catastrofe ecologice sau naturale, progresul în igiena publică, etc).
- Maladii sociale: tuberculoza, pediculoza (tifosul exantematic), sifilisul, etc.

Rolul macroorganismului în procesul infecțios. Rezistența nespecifică a ma/o.

- Pentru menținerea coerenței celulelor și țesuturilor și păstrarea integrității sale ma/o pune în joc 2 categorii de procese apărute succesiv în cursul evoluției:
- **Rezistența nespecifică, înnăscută** – dezvoltată filogenetic, asigurată de factori constituționali. Răspuns maxim imediat, nespecific, antigen-independent
- **Imunitatea (rezistența specifică)** – s-a dezvoltat ontogenetic, antigen-dependentă și antigen-specifică, răspuns maxim peste câteva zile de la agresiune, se caracterizează prin memorie imunologică.



Rezistența nespecifică

Rezistența nespecifică este asigurată de factori tisulari (de barieră), factori celulari și umorali.

Factori tisulari (de barieră)

- **Tegumentul** (*barieră mecanică* - integritatea, descumarea stratului cornos; *barieră biologică* - flora normală, *chimică* - pH acid al tegumentului)
- **Mucoasele** (*barieră mecanică* - integritatea, mișcarea cililor, scurgerea secretelor; *chimică* - secrețiile digestive, pH acid al urinei; *biologică* - flora normală; *barieră enzimatică* – enzimele din secrețiile mucoaselor, ex.: lizozimul, lactoferina)

- Dacă barierele au fost depășite, atunci organismul dispune de alți factori de rezistență nespecifică: factori celulari și umorali.

Factori celulari de rezistență nespecifică

- **Reacția inflamatoare**. Împiedică multiplicarea și răspândirea microbilor și asigură distrugerea lor.
- **Fagocitoza** (component al reacției inflamatoare). Asigură captarea și distrugerea substanțelor străine, inclusiv a mi/o, celulelor infectate, celulelor tumorale.

Cellulele fagocitare (fagocitele)

- 1 - Leucocitele PMN
- 2 - Macrofagele (*monocite* – în sânge, *macrofage fixe* – cel. Kupffer, macrofage alveolare, osteoclaste, microglia, macrofage din splină și ganglioni limfatici).

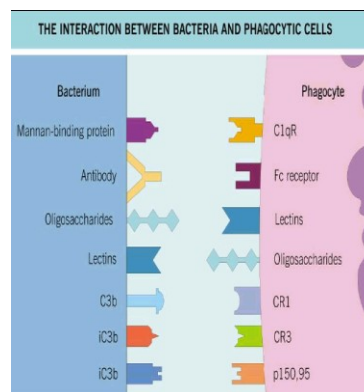
- Pentru a interveni, fagocitele trebuie să recunoască bacteriile ca particule străine.

- Există molecule solubile și membranare care pot recunoaște componentele bacteriene:

1. **Solubile** - lectinele care se pot lega de manoză din peretele celular bacterian; proteine plasmatice ce leagă LPS bacterian

2. **Membranare** – pe macrofage există receptori de manoză, receptorul CD 14 pentru LPZ, receptori *Toll-like* (TLR). TLR pot recunoaște diferite molecule bacteriene: LPZ, peptidoglicanul, lipoproteine, acizi lipoteichoici, flagelina.

Alți receptori: receptori pentru Fc al IgG, pentru complement (CR1, CR3, CR4), pentru interferon, limfokine, lectine, fibronectină, ș.a.

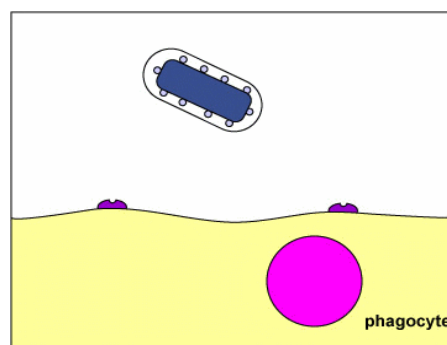
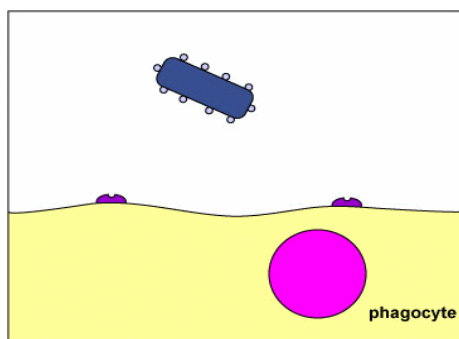
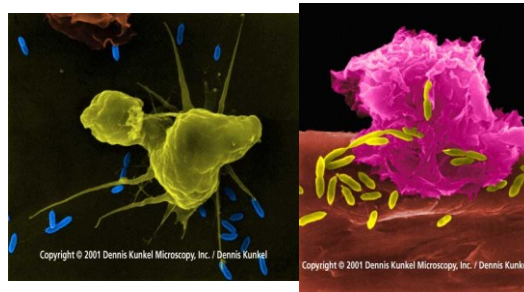


FAZELE FAGOCITOZEI

- I. **Chemotaxisul** (atractanți – proteine bacteriene, fragmente de perete celular, capsule, endotoxina, chemokine, etc)

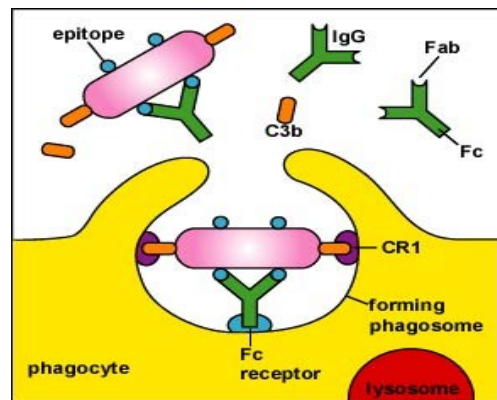
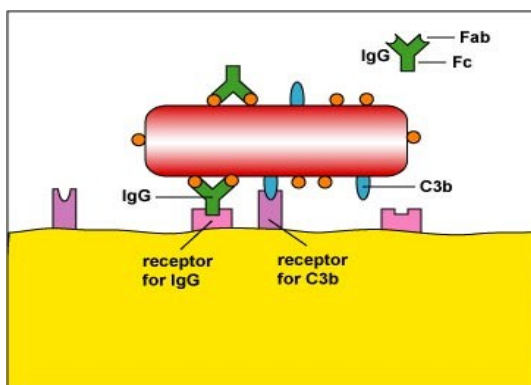
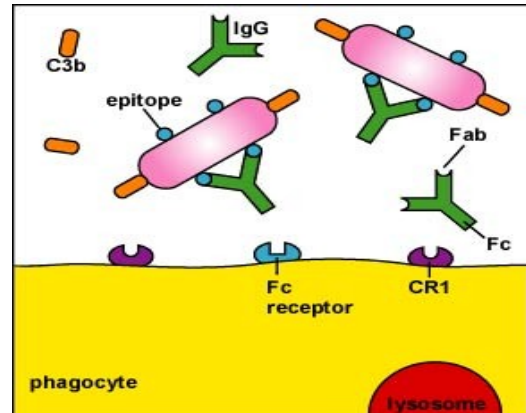
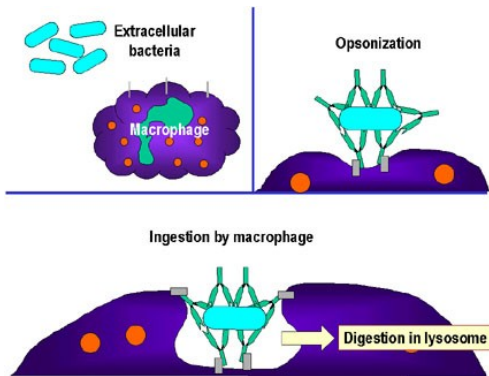
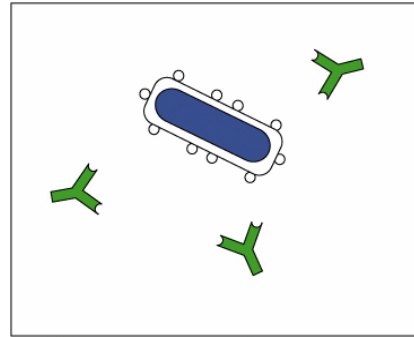
- III. **Adeziunea mi/o la fagocit** (fagocitul recunoaște molecule străine de pe suprafața bacteriilor – monomeri de PG, acizi teichoici, LPZ, acid micolic, ADN bacterian, ARNd.c. viral, manoză, glicani din fungi, etc)

Inhibitori – capsula, antigenul O, proteina M, proteina A, plasmă-coagulaza, etc. Bacteriile patogene care nu pot fi fagocitate se numesc **extracelulare**.



Stimulatori – cationi de Ca^{2+} , proteina C - reactivă, **opsonine** (fracții de complement (C3b), fibronectina, unii anticorpi). Datorită receptorilor opsoninele acoperă suprafața bacteriilor (opsonizare). Fagocitele de asemenea posedă receptori pentru opsonine și astfel facilitează adeziunea și ingestia mi/o.

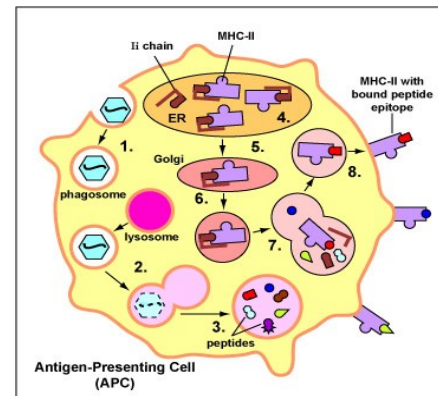
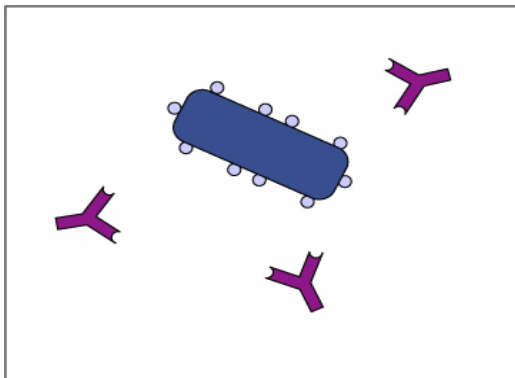
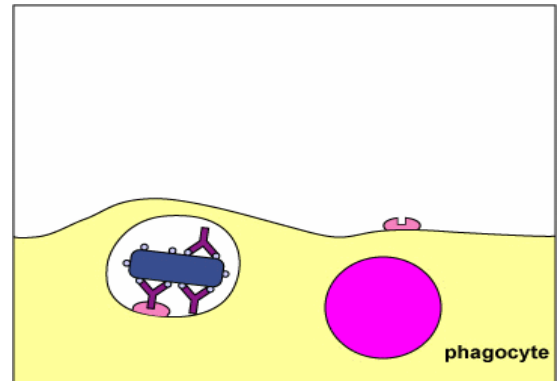
IV. **Ingestia** (înglobarea) și formarea fagosomei.



III. Distrugerea (digestia) intracitoplasmatică

Fagosoma fuzionează cu lizosoma, în interiorul fagolizosomei formate mi/o va fi omorât sub acțiunea enzimelor, anionilor superoxizi, H_2O_2 , pH acid, apoi digerat de enzimele hidrolitice.

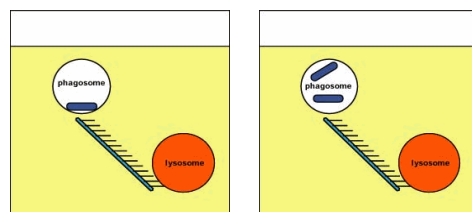
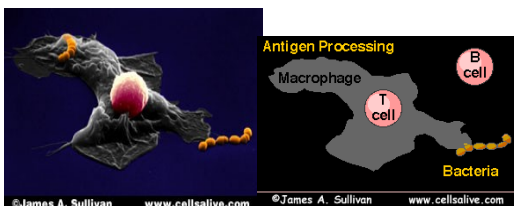
Produsele degradate pot fi *eliminate* din celulă (PMN, macrofagele) sau după o selecție și pregătire prealabilă (*processing*) unele peptide vor fi *expușe pe membrana macrofagelor în asociație cu molecule ale CMH*. Ele vor contribui la stimularea imunității prin interacțiunea cu receptorul pentru Ag de pe limfocitele T. Aceasta este **fagocitoza completă**.

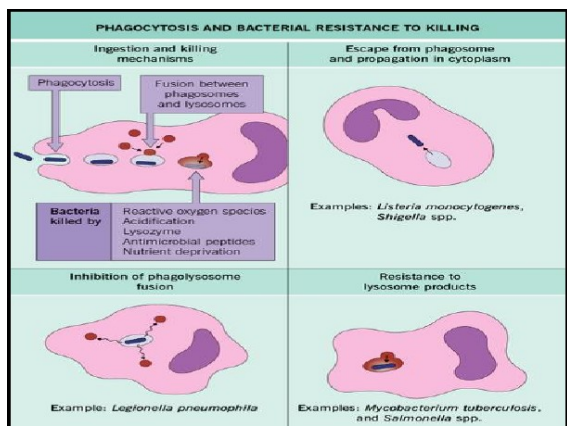


Fagocitoza incompletă – agentul persistă și se multiplică în fagocit (micobacterii, gonococi).

Cauze: inhibiția formării fagolizosomei, eliminarea bacteriei din fagosomă înainte de fuziunea cu lizosoma, etc).

Aceștia sunt patogeni **facultativ intracelulari**.





• **Aprecierea stării funcționale a fagocitelor**

1. Procentul fagocitelor active (N - 30-60%) – ponderea fagocitelor care au înglobat cel puțin un mi/o
2. Numărul fagocitar (N - 4 - 24) – nr de mi/o înglobate în mediu de un fagocit

Alte celule cu activitate nespecifică: celulele K și NK

Factori umorali de rezistență nespecifică

Reactivi de fază acută – organismul supus unei agresiuni reacționează prin sinteza și secreția crescută a unor proteine plasmatice: inhibitori de proteaze, proteine ale sistemului complement și ale coagulării, proteina C reactivă, protrombina, fibrinogenul, etc. Acestea măresc rezistența gazdei, limitează leziunile tisulare și favorizează vindecarea

- **Complementul** – reprezintă un sistem complex de proteine termolabile solubile și membranare. Se întâlnesc în plasma sanguină, limfă și exsudate. Nu se detectează în salivă, lacrimi, urină, transsudate.

Există peste 30 de fracții ale C. C1-C9 sunt solubile, celelalte au rol de receptori membranari.

Fracțiile C1-C9 circulă în ser sub formă inactivă, care în procesul activării capătă proprietăți enzimatic.

Activitatea biologică a complementului:

- Oponizarea bacteriilor
- Acțiune citolitică
- Activitate anafilactică – stimulează chimiotaxisul și activează neutrofilele, degranularea mastocitelor și bazofilelor
- Activarea limfocitelor B

2. **Properdina** – proteine serice care participă la activarea complementului pe cale alternativă.
3. **β -lizinele** – proteine serice termostabile (63 grade) cu activitate antimicrobiană asupra bacteriilor G+ în special
4. **X – lizina**, proteină serică termostabilă (70-100 grade), produce liza bacteriilor G -
5. **Lizozimul** – prezent în lacrimi, salivă, ser sanguin, favorizează liza bacteriilor
6. **Anticorpii normali**
7. **Interferonii** (glicoproteine cu acțiune antivirală, antiproliferativă și imunomodulatoare)

