

# Patogenéza<sup>3,4</sup>,

## vznik ochorenia vyvolaného mikroorganizmom (infekčné, intoxikácia, imonopatologické)

- Mikroorganizmus
  - zdroj<sup>5</sup> (prostredie, zviera, chorý, nosič - exogénny, jedinec sám - endogénny)
  - patogénny potenciál<sup>6</sup>  
(nepatogénny, primárne, podmienenčne patogénny)
- Interakcia - (neúspešná, kolonizácia, infekcia, vyliečenie/smrt')<sup>23</sup>
  - \*expozícia (cesta prenosu a brána vstupu)<sup>7</sup> \*fázy - adherencia, kolonizácia<sup>8-10</sup> množenie, rast, boj o živiny, produkcia toxínov<sup>13-20</sup>, šírenie
  - \*reakcia na mikroorganizmus (fagocytóza, zápal, imunitné mechanizmy a imunopatologické následky) (PREDNÁŠKY Z IMUNOLÓGIE )
- Jedinec - vnímavý alebo nevnímavý - podmienené geneticky imunologicky, terapeuticky

endogénny  
exogénny

Zdroj

prostredie, zvier, chorý, nosič  
jedinec sám

Adherencia, kolonizácia, množenie  
rast, metabolizmus, produkcia

Endotoxín, exotoxín

ochorenie

MIKROORGANIZMUS

Patogénne  
primárne  
podmienečne

Nepatogénne

INTERAKCIA  
EXPOZÍCIA  
PRENOS

Cesta prenosu  
Brána vstupu

Ingescia - GIT

Inhalácia - HDC

Inokulácia - porušená koža, sliznica

Imunopatologická  
reakcia

VNIMAVÝ JEDINEC  
imunita genetika

# Patogenéza ochorení vyvolaných mikroorganizmami

- multifaktoriálna
- ovplyvnená
  - obranyschopnosťou hostiteľa-imunita
  - faktormi patogenity a virulencie mikroorganizmu
- Patogenita - schopnosť vyvolať ochorenie,
- Virulencia - miera patogenity, kvantitatívna , určená infekčnou dávkou

# Kochove postuláty

- 1. Mikroorganizmus sa musí nájsť vždy u chorého, ale nie u zdravého
- 2. Mikroorganizmus sa musí izolovať od chorého a rásť v čistej kultúre
- 3. Mikroorganizmus izolovaný v čistej kultúre musí vyvolať ochorenie po jeho inokulácii do vhodného organizmu
- 4. Mikroorganizmus je možné opakovane izolovať z experimentálne infikovaného organizmu

# Expozícia a prenos

- Endogénymi mikroorganizmami - z FMF, pri porušení rovnováhy alebo zanesením na miesta u a hyziologických podmienok sterilné
- Exogénne mikroorganizmy
  - cesta prenosu a brána vstupu  
ingescia, inhalácia, inokulácia - typická
  - infekčná dávka, veľkosť inokula - (200 baktérií *Schigella sp.*,  $10^8$  *Vibrio cholerae*)

# Typy patogénov

- Podmienečne patogénne - fakultatívne, oportunistické patogény - u osôb s neporušenou imunitou ochorenie vznikne len veľmi zriedkavo. Súčasť FMF.  
Nízkovirulentné
- Nepatogénne - geneticky neprispôsobené na vyvolanie ochorenia u daného druhu
- Primárne patogénne - vysokovirulenté, vyvolajú ochorenie u imunologicky kompetentných osôb

# Brána vstupu mikroorganizmov

- **Ingescia** - *Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica, ETEC, Vibrio, Campylobacter, Clostridium botulinum, Bacillus cereus, Listeria, Brucella, Giardia, Entamoeba histolytica, cestodes, Enterovirus, poliovirus, VHA, VHE*
- **Inhalácia** - *Mycobacterium, Nocardia, Mycoplasma pneumoniae, Legionella, Bordetella, Chlamydia psittaci, pneumoniae, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Cryptococcus, RSV, orthomyxovirusy, Paramyxovirusy, VZV*
- **Inokulácia** - poranením *Clostridium tetani*, vpichom ihlou - *VHB, HIV, VHC, Staf. aureus*, hmyzom *Borrelia, rickettsia, Yersinia*, sexuálne *Neisseria gonorrhoe, Chlamydia trachomatis, HIV*, transplacentárne *Treponema pallidum, toxoplasma, rubeolla virus, CMV*

# Kolonizácia - prichytenie a replikácia

- Prichytenie - adherencia - prostredníctvom adhezínov na povrchu mikroorganizmu a glykoproteínových receptorov na bb. hostiteľa
- Rôzne adhezíny súvisia s rôznymi infekciami (fimbrie)
- Prichytenie bráni odplaveniu peristaltikou, prúdom moču, kašľaním, kýchaním, centripetálnym pohybom riasiniek



# Mechanizmy adherencie

- St. aureus---*lipoteichoová kyselina*---?
- E.coli -----*P fimbriae*-----glykolipid krvnej sk.P
- Treponema pallidum---*P1, P2, P3*-----fibronectin
- Orthomyxovírusy---*hemagglutinin*---kys. sialová
- HIV-----*gp120*-----CD4 T lymfocytov

# Penetrácia a šírenie

- Zostávajú na povrchu epitelu (*Vibrio cholerae*, *rhinovirusy* - *lokálna inf.*)
- Prenikajú do bunky, zostávajú lokalizované (*Shigella* - *ulcerácie*)
- Šíria sa, prenikajú do krvi, invázia (*Salmonella typhi* - *celkové ochorenie*)

# Prežívanie mikroorganizmu v hostiteľovi

- Vhodné miesto - predilekčné - špecifické receptory, dostupnosť rastových faktorov
- Interakcia faktorov virulencie mikroorganizmu a obranných mechanizmov hostiteľa
- Degradáčne enzýmy (hyaluronidázy, nukleáza, kolagenáza, elastáza) - začiatok poškodenia
- Únik pred obrannými mechanizmami (fagocytózou - prežívanie vo fagozóme, uvoľnenie z neho, rezistencia na degradačné enzýmy

# Ochrana mikroorganizmu pred imunitnými mechanizmami

- Púzdro - bráni fagocytóze, napodobňuje antigény hostiteľa - antigénne mimikry (*Str.pyogenes*)
- Antigénny posun a zmena - shift, drift (*V.chrípky*)
- Intracelulárna lokalizácia (*Brucella*) - musia byť schopné odolávať zničeniu vo fagolizozómoch - obídením alebo lýzou vezikúl, zábranou fúzie fagolizozómu s lyzozómami, odolnosťou voči degradačným enzýmom
- Tvorba IgA proteáz proti IgA protilátkam (*H.influenza*)
- Tvorba enzýmov degradujúcich fagocytujúce bunky (*streptolysin, alfa toxin Cl.perfringens*)

# Tkanivové poškodenie

- Toxíny - endotoxín, exotoxíny
- Procesy špecifickej a nešpecifickej imunity
  - imunopatológia - nadmerná stimulácia, slabo degradovateľné antigény, skrížene reagujúce antigény - autoimunitné reakcie

# Toxíny

- Endotoxíny - lipopolysachrid bunkovej steny *G negatívnych baktérií*. Lipid A - biologické vlastnosti - Účinok je závislý na dávke. Klinicky sa prejaví po rozbití bunkovej steny G-baktérie (ATB)
  - horúčka, hypotenzia, WF šok,
- Exotoxíny -
  - enzýmovej povahy (*St. aureus* - hyaluronidáza)
  - AB toxíny (*difterický, tetanický, cholera toxín*)
  - membrány poškodzujúce enzýmy (*St.aureus delta*)

# Lipopolysacharid

- lipid A - intracelulárna časť - hydrofóbná - endotoxická aktivita - vysoké hladiny - šok a KaVa kolaps, nižšie hladiny - aktivácia komplementu, zápalových mediátorov, TNF, IL-1, prostaglandíny, toxický k fibroblastom, pyrogénne účinky, odolnosť voči fagocytóze, rezorpcia kostného tkaniva
- core - polysacharid
- hydrofilný O antigén - externá časť - polysacharid z opakujúcich sa jednotiek, rezistencia niektorým ATB, prežívanie v bb.
- termostabilný , uvoľňuje sa pri lýze G-baktérie

# Extracelulárne toxíny - enzýmovej povahy - cytolytické

- Proteázy, kolagenázy, hyaluronidázy rôznych baktérií. Umožňujú šírenie do okolia. Účinok je závislý na dávke
- *Cl. perfringens* - kolagenáza  
*Staphylococcus aureus* - hyaluronidáza,  
*exfoliatin*,



# AB toxíny

- Pozostávajú z 2 súčastí
  - väzobná na povrch bunky
  - umiestnené v bunkovej membráne alebo cytoplazme, biologické účinky
- 3 typy
  - ADP ribosyl exotoxín (difterický, cholera toxín)
  - 28S rRNA (Shiga toxin)
  - neúplné (*B. antracis*, *botulotoxin*, *tetanospazmin*)

# Biologické vlastnosti exotoxínov

- Látky bielkovinovej povahy - antigénne vlastnosti - (antitoxín), denaturovatel'né fyzikálne a chemicky (anatoxín), mnohé majú tkanivový tropizmus, účinok nezávislý na dávke - účinná koncentrácia, charakteristické spektrum účinky

# ADP ribosyl exotoxíny

- Difterický toxín - *uskutočňuje ribosyláciu elongačného faktoru na ribozómoch* - inhibícia proteosyntézy, bakteriofág, 2 reťazce spojené disulfidickým mostíkom
- Pseudomonas aeruginosa A exotoxin -
- Cholera toxin - *niekoľko podjednotiek tvoriacich prsteneč*  
*-B sa viaže na gangliosidy na povrchu bb, vytvára kanálik cez ktorý vchádza A časť, ribosylácia regulačného komplexu bb. membrány, aktivácia adenylcyklázy, zvýšená produkcia cAMP, pokles NaCl príjmu z lumen* - porucha spätnej rezorpcie vody
- E. coli termolabilný toxin

## Účinok na úrovni 28S r RNA

- Shiga toxin - chromozomálne kódovaný - *A fragment sa dostane k ribozómom, kde pôsobí na úrovni glykosidácie - rozruší väzbu medzi bázou a cukrom - ribózou. Hnačka je spôsobená zlou absorpciou vody z odumretých epiteliálnych buniek kvôli inhibícii proteosyntézy*
- Shiga like toxin E. coli - bakteriofágom prenosný

# Toxíny charakterizované miestom účinku

- Botulotoxin - *inhibícia uvoľňovania AcCho na neuromuskulárnom spojení*
- Tetanospazmin - *vychytávaný na neuromuskulárnom spojení a prenesený axónmi do synapsí. Inaktivuje inhibičné neuróny.*

Majú B komponentu, ale nie je známy spôsob účinku ich A komponenty

- Letálny toxin B. anthracis - protektívny antigén

# Exotoxíny enzýmovej povahy

Enzymaticky rozkladajú fosfolipidy alebo proteiny membrán alebo sa správajú jako detergenty, v membráne bunky sa vytvárajú otvory a cytoplazmatické súčasti môžu unikat'

- Fosfolipáza *C. perfringens* - *ničí bunkovú membránu krvných ciev, čím bráni prístupu zápalových buniek a vytvára tiež anaeróbne prostredie*
- delta toxin *S. aureus* - *hydrofóbny detergentné účinky*

# Následky pre hostiteľa

- 1) Bez infekcie - mikroorganizmus nemá dostatočnú virulenciu alebo je eliminovaný
- 2) Kolonizácia - mikroorganizmus sa etabluje, ale nevyvolá ochorenie
- 3) Inaparentné ochorenie - hostiteľ nie je klinicky chorý, ale vzniká imunitná reakcia s ochranným efektom alebo vzniká nosičstvo
- 4) Klinicky zjavná infekcia - akútna - (subakútny, perakútny priebeh), chronická, perzistentná....
- 5) Smrť následkom poškodenia tkanív infekciou, imunitnou reakciou, neinfekčných následkov alebo sprevádzajúcich ochorení