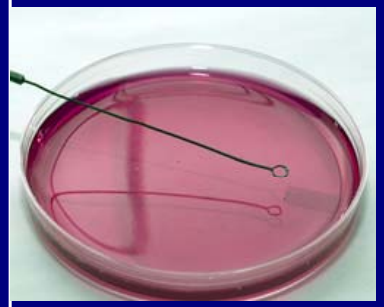
Πανεπιστήμιο Αιγαίου

Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα



ΓΕΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

ΣΧΟΛΗ: ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ
ΤΜΗΜΑ: ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ: ΔΡ. ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ

9η θεματική ενότητα:

Αλληλεπιδράσεις ανθρώπου-μικροοργανισμών και μηχανισμοί παθογένειας μικροοργανισμών

Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

ΕΣΠΑ 2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό διατίθεται με τους όρους χρήσης Creative Commons (CC) – Αναφορά Δημιουργού – Μη Εμπορική Χρήση – Όχι Παράγωγα Έργα.

- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, διαγράμματα, κείμενα, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.

- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αιγαίου**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.

ανοικτάμαθήματα
opencourses

- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.

Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο

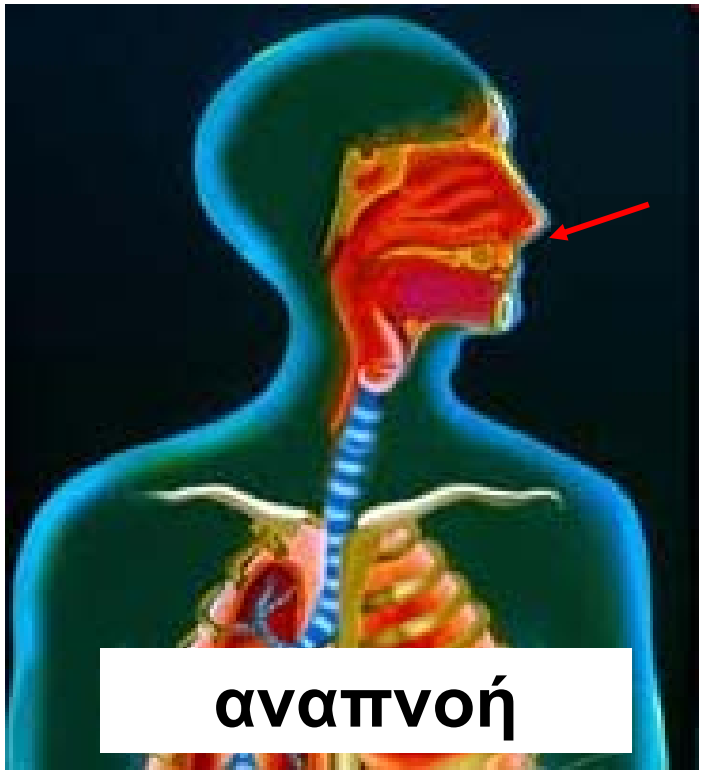
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

ΕΣΠΑ 2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

- **Το ανθρώπινο σώμα βρίσκεται διαρκώς εκτεθειμένο σε μικροοργανισμούς, μέσω:**

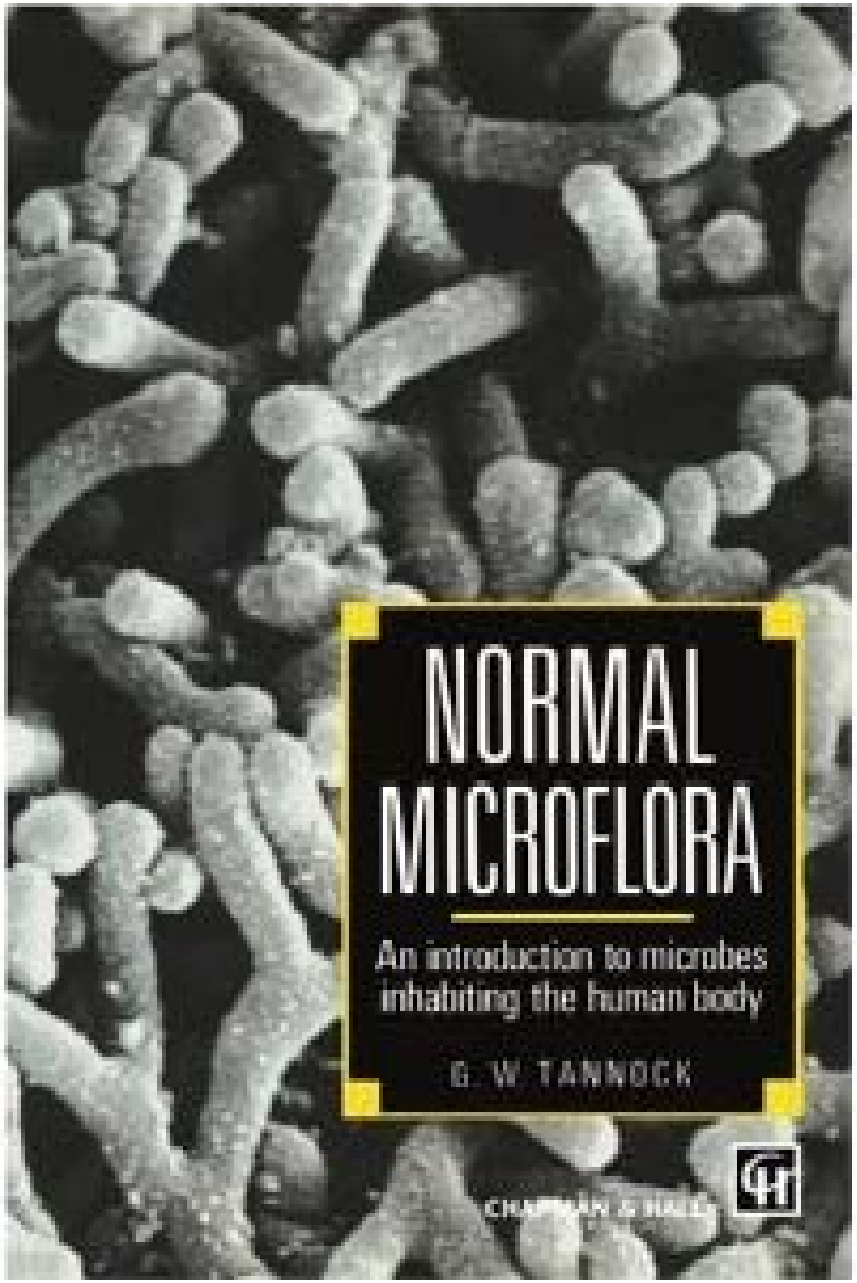
- ✓ της αναπνοής
- ✓ της κατανάλωσης τροφίμων
- ✓ της άμεσης επαφής



Φυσιολογική μικροχλωρίδα

- Οι περισσότεροι απ' αυτούς τους μικροοργανισμούς είναι **αβλαβείς** (harmless, innocuous) και μπορεί να αποτελέσουν μέρος της **φυσιολογικής μικροχλωρίδας** (normal microflora) του σώματος.

- Κάποιοι μικροοργανισμοί **αποικίζουν παροδικά** τον οργανισμό για μερικές ημέρες, εβδομάδες ή μήνες και μετά εξαφανίζονται.



- **Το <u>ζωικό σώμα</u> συνιστά ένα φυσικοχημικό περιβάλλον που ευνοεί την ανάπτυξη πολλών μικροοργανισμών.**

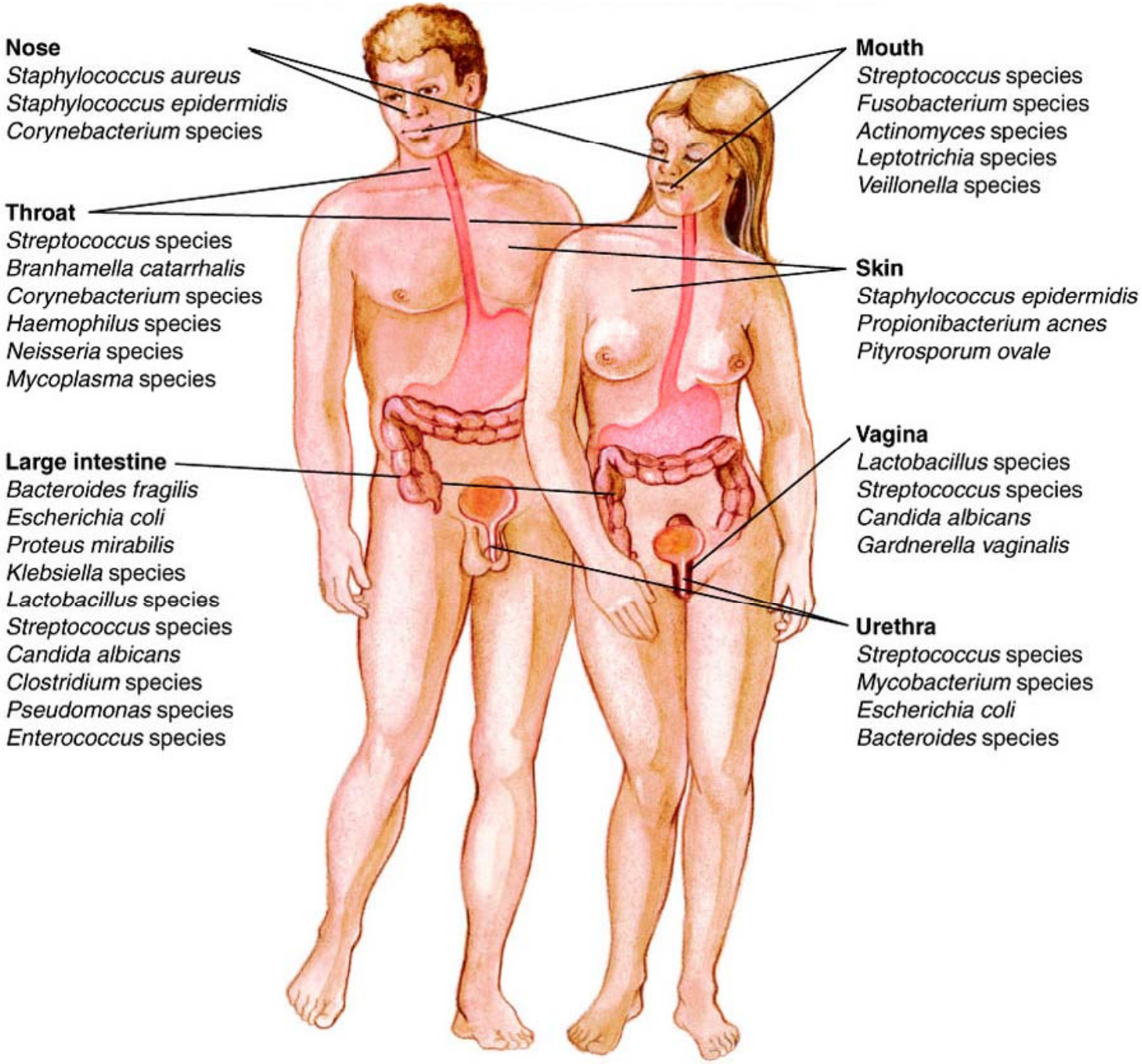
✓ επάρκεια θρεπτικών συστατικών

✓ ευνοϊκές περιβαλλοντικές συνθήκες (θερμοκρασία, pH και ωσμωτική πίεση)

➢ **Κάθε περιοχή ή όργανο του ανθρώπινου σώματος ευνοεί την ανάπτυξη συγκεκριμένων μικροοργανισμών.**

π.χ. **δέρμα** → σταφυλόκοκκοι
στόμα → στρεπτόκοκκοι
γαστρεντερικό σύστημα → εντεροβακτήρια

φυσιολογική μικροχλωρίδα ανθρώπινου σώματος



Ξενιστής και παράσιτα

- **Ξενιστής** (host) ονομάζεται κάποιος οργανισμός (π.χ. άνθρωπος) που μπορεί να υποστηρίξει την ανάπτυξη ενός άλλου οργανισμού (συνήθως μικροοργανισμού, π.χ. βακτήριο, ιός, μύκητας).

- Οι μικροοργανισμοί που υπάρχουν σ' έναν ξενιστή και του προκαλούν βλάβες ονομάζονται επίσης **παράσιτα** (parasites).

✓ π.χ. βακτήρια, ιοί, **πρωτόζωα, έλμινθες**

Συμβίωση και είδη συμβιωτικών σχέσεων (προσσιτισμός, ωφέλιμη συμβίωση και παρασιτισμός)

- Η συνύπαρξη διαφορετικών οργανισμών σ' ένα συγκεκριμένο περιβάλλον (οικοσύστημα) καλείται **συμβίωση** (**symbiosis**) (π.χ. συνύπαρξη φυσιολογικής χλωρίδας και οργανισμού ξενιστή).

- **Διακρίνονται 3 είδη συμβιωτικών σχέσεων:**

- ✓ **ωφέλιμη συμβίωση** ή **αμοιβαία συνεργασία** (**mutualism**): η συμβιωτική σχέση ξενιστή και ξένου μικροοργανισμού είναι επωφελής και για τους δύο
- ✓ **προσσιτισμός** (**commensalism**): το ένα από τα δύο είδη που συμβιώνουν επωφελείται, ενώ το άλλο δεν επηρεάζεται
- ✓ **παρασιτισμός** (**parasitism**): συμβιωτική σχέση κατά την οποία ο ένας οργανισμός (παράσιτο) εκμεταλλεύεται τον άλλο (ξενιστή), ο οποίος βλάπτεται

Φυσιολογική χλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος

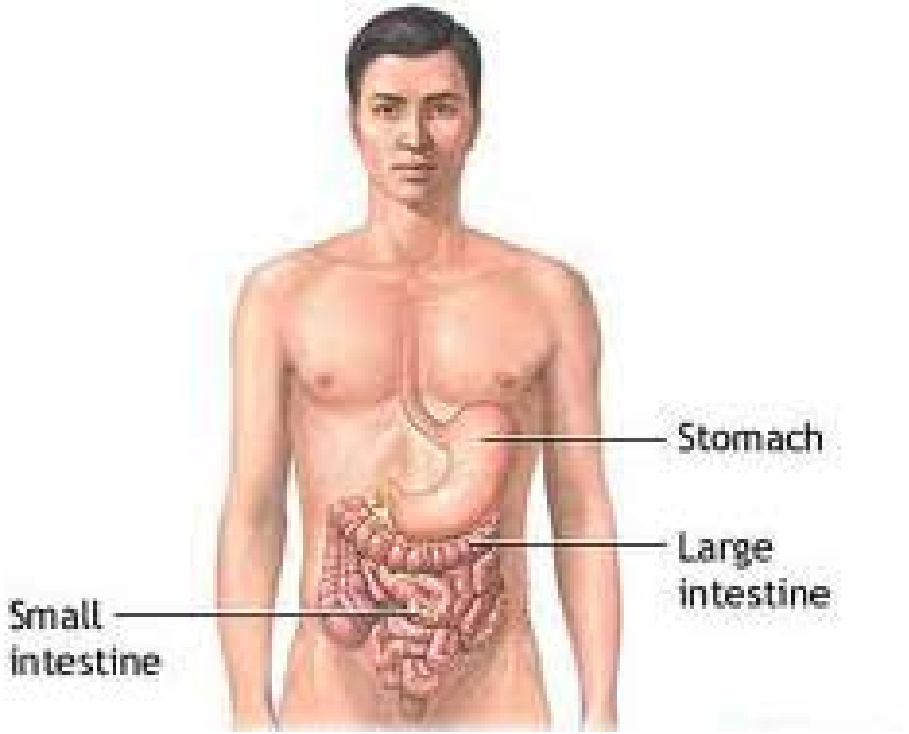
- **Το γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου (human gastrointestinal tract) αποτελείται από:**

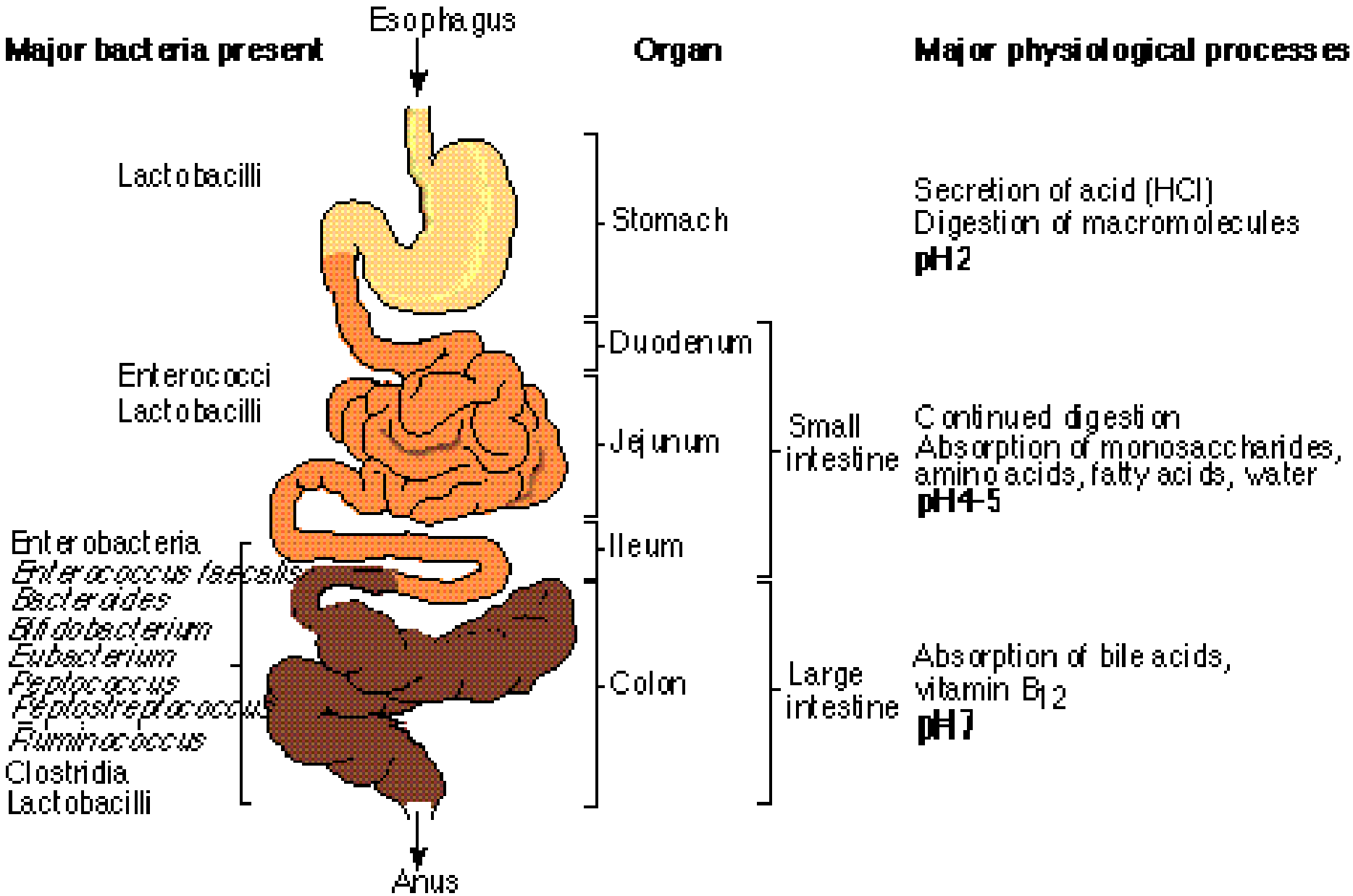
  - ✓ το **στομάχι**
  - ✓ το **λεπτό έντερο**
  - ✓ το **παχύ έντερο**

  - Λόγω του πολύ χαμηλού pH (≈2) του περιεχομένου του στομάχου, ο αριθμός των μικροοργανισμών εκεί είναι πολύ μικρός (π.χ. *Helicobacter pylori*, προκαλεί έλκος).

  - Επομένως, το **στομάχι** μπορεί να θεωρηθεί σαν ένας **μικροβιακός φραγμός** (microbial barrier) που εμποδίζει την περαιτέρω διέλευση, καθώς και καταστρέφει πολλούς από τους μικροοργανισμούς που λαμβάνονται μέσω της τροφής.

- **Καθώς προχωράμε από το στομάχι προς το παχύ έντερο, το pH γίνεται σταδιακά ουδέτερο και ο αριθμός των μικροοργανισμών σταδιακά αυξάνεται.**





ανθρώπινο γαστρεντερικό σύστημα, φυσιολογική μικροχλωρίδα στα διάφορα τμήματα και διάφορες λειτουργίες αυτού

Φυσιολογική μικροχλωρίδα εντερικού συστήματος

- **Υπό φυσιολογικές συνθήκες το μικροβιακό επίπεδο:**

- ✓ στο **λεπτό έντερο**, ειδικά στη **νηστίδα** (jejunum) και στον **ειλεό** (ilium), είναι περίπου **10^{6-7} κύτταρα / g** περιεχομένου
- ✓ στο **παχύ έντερο** (κόλον) είναι περίπου **10^{9-10} κύτταρα / g** περιεχομένου

- Οι πιο κυρίαρχοι τύποι στο **λεπτό έντερο** είναι αρκετά είδη ***Lactobacillus*** και ***Enterococcus***.

- Στο **παχύ έντερο** κυριαρχούν αρκετά γένη **Enterobacteriaceae** και διάφορα είδη ***Bacteroides***, ***Fusobacterium***, ***Clostridium***, ***Eubacterium***, ***Enterococcus***, ***Bifidobacterium*** και ***Lactobacillus***.

βακτήρια προσκολλημένα στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα

Παράγοντες που επηρεάζουν τη φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα

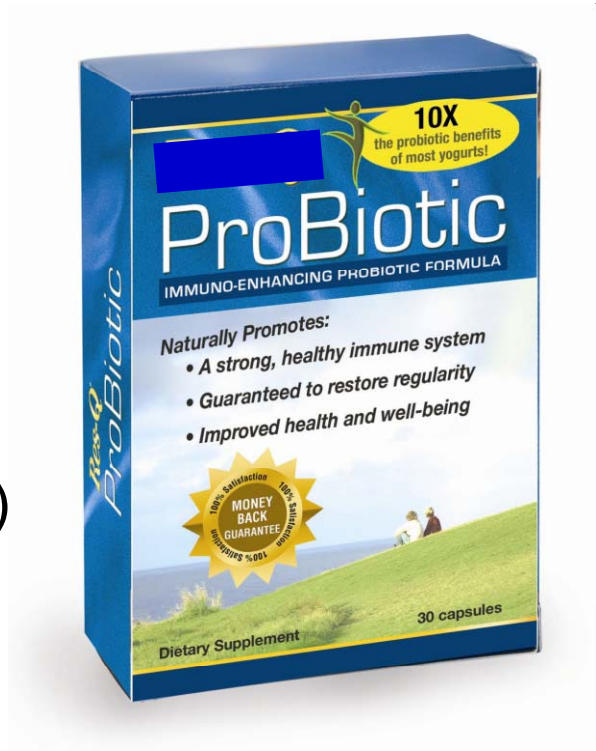
- **Τα <u>μικροβιακά είδη</u> που υπάρχουν στο γαστρεντερικό σύστημα καθώς και οι <u>πληθυσμοί</u> του καθενός έχουν βρεθεί πως εξαρτώνται από:**

- ✓ την **ηλικία**
- ✓ τις **διατροφικές συνήθειες** (food habits)
- ✓ τη γενικότερη **κατάσταση της υγείας** (health condition)

Ωφέλιμες επιδράσεις φυσιολογικής εντερικής μικροχλωρίδας

- **Πιστεύεται πως αυτή (gut flora) εκπληρώνει πολλές χρήσιμες (προβιοτικές) λειτουργίες για το ξενιστή, όπως:**

- ✓ πέψη και απορρόφηση ειδάλλως άπεπτων συστατικών (π.χ. κάποιων υδατανθράκων)
- ✓ έλεγχος της ανάπτυξης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων (πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου)
- ✓ καταστολή της ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών
- ✓ διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος (ανοσορύθμιση)
- ✓ σύνθεση χρήσιμων ουσιών, όπως βιταμίνες B_{12} (κοβαλαμίνη), K, βιοτίνης (B_7), και φολικού οξέος (B_9)
- ✓ πρόληψη τροφικών αλλεργιών και μερικών εντερικών διαταραχών (Inflammatory Bowel Disease-IBD, Crohn's Disease-CD κτλ)
- ✓ πρόληψη της παχυσαρκίας



διαιτητικό συμπλήρωμα (φαρμακευτικό προϊόν) προβιοτικών μικροοργανισμών (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*)

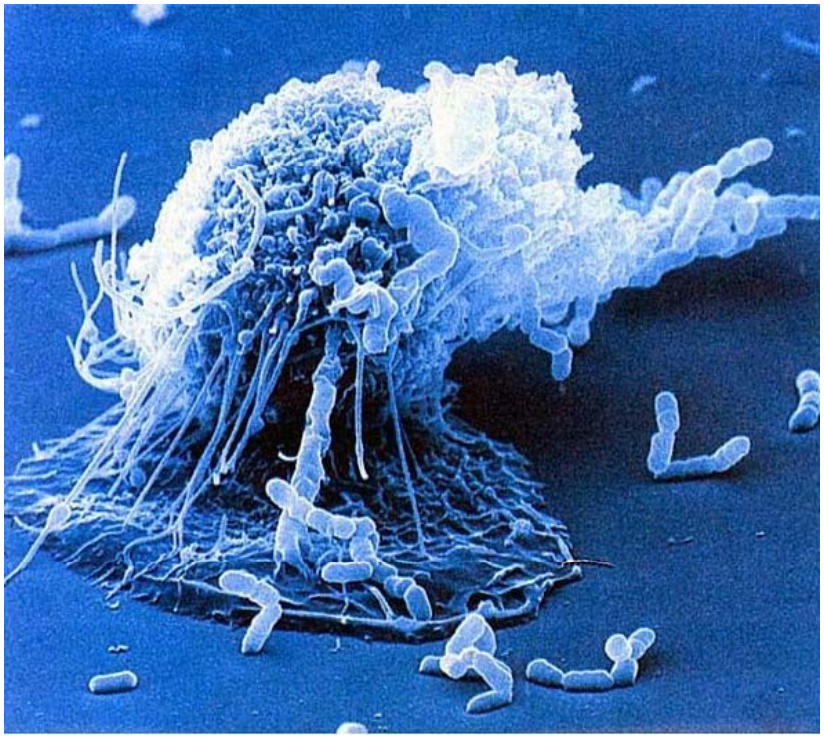
Επιβλαβείς μικροβιακές αλληλεπιδράσεις

Harmful microbial interactions

Μόλυνση, λοίμωξη

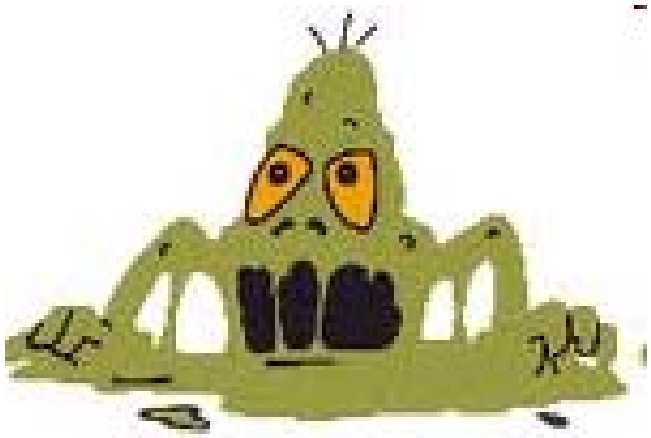
- **Παθογόνος** (pathogen) είναι ένας μικροοργανισμός που ζει πάνω ή μέσα σ΄ έναν ξενιστή και του προκαλεί βλάβες στην υγεία (**ασθένεια**, disease).

- **Μόλυνση** (contamination) είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποία ένας μικροοργανισμός εγκαθίσταται και πιθανώς πολλαπλασιάζεται σε κάποιο αντικείμενο.



- Στην περίπτωση μόλυνσης έμβιων αντικειμένων (π.χ. άνθρωπος) με κάποιον παθογόνο μικροοργανισμό χρησιμοποιείται ο όρος **λοίμωξη** (infection).

Ευκαιριακώς (δυνητικά) παθογόνα στελέχη



- **Η μόλυνση δε συνεπάγεται κατ΄ ανάγκη και εκδήλωση κάποιας ασθένειας** (π.χ. φυσιολογική χλωρίδα).

- Κάποιες φορές (π.χ. εξασθενημένος, ανοσοκατεσταλμένος ξενιστής) κάποια από τα **στελέχη της φυσιολογικής χλωρίδας μπορεί να προκαλέσουν ασθένεια (λοίμωξη)**.

- Τα στελέχη αυτά τα ονομάζουμε **δυνητικά παθογόνα στελέχη** (opportunistic pathogens).

- Οι **ευκαιριακώς παθογόνοι μικροοργανισμοί** συνήθως δεν προκαλούν νόσο όταν εντοπίζονται στο φυσικό τους περιβάλλον στον οργανισμό ενός υγιούς ατόμου, αλλά μπορεί να προκαλέσουν νόσο όταν βρεθούν σε άλλες θέσεις του σώματος.

✓ Για παράδειγμα, το ***Escherichia coli*** είναι γενικά αβλαβές όταν εντοπίζεται στο παχύ έντερο.

→ Εάν όμως αποκτήσει πρόσβαση σε άλλα σημεία του σώματος μπορεί να προκαλέσει πρόβλημα (λοίμωξη).

προσκολλημένα κύτταρα *Escherichia coli* στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα

- Η **λήψη αντιβιοτικών** αναστέλλει την ανάπτυξη όχι μόνο των παθογόνων μικροοργανισμών, αλλά και της φυσιολογικής χλωρίδας.

- Έτσι, η συνεχής ροή των περιεχομένων του εντέρου (μέσω των κοπράνων) οδηγεί σε σταδιακή απώλεια των βακτηριών και τελικά αποστείρωση του εντερικού σωλήνα.

- Αυτό μπορεί να επιτρέψει την εγκατάσταση (αποίκιση) και **πολλαπλασιασμό εντερικών παθογόνων μικροοργανισμών** (π.χ. σαλμονέλα) και την εκδήλωση νόσου.

- Με τη διακοπή της αντιβιοτικής θεραπείας σταδιακά αποκαθίσταται η φυσιολογική χλωρίδα.

Παθογονικότητα και παράγοντες μολυσματικότητας

- Με τον όρο **παθογονικότητα** (pathogenicity) εννοούμε την ικανότητα ενός παρασίτου να προκαλεί βλάβες (νόσο, ασθένεια) στον ξενιστή.

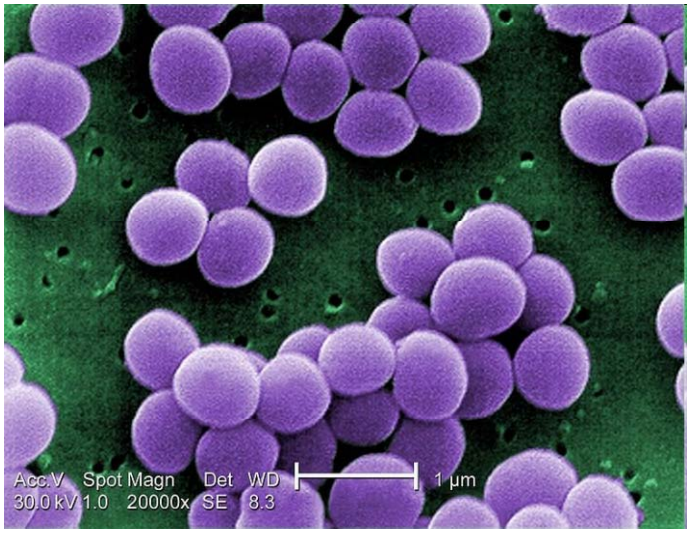
- Η παθογονικότητα **ποικίλλει σημαντικά** στα διάφορα στελέχη παθογόνων μικροοργανισμών (π.χ. βακτήρια, ιοί, μύκητες, πρωτόζωα).

- Η παθογονικότητα ενός μικροοργανισμού εξαρτάται κυρίως από τους **παράγοντες μολυσματικότητας** (virulence factors) που αυτός φέρει, παράγει (π.χ. τοξίνες).

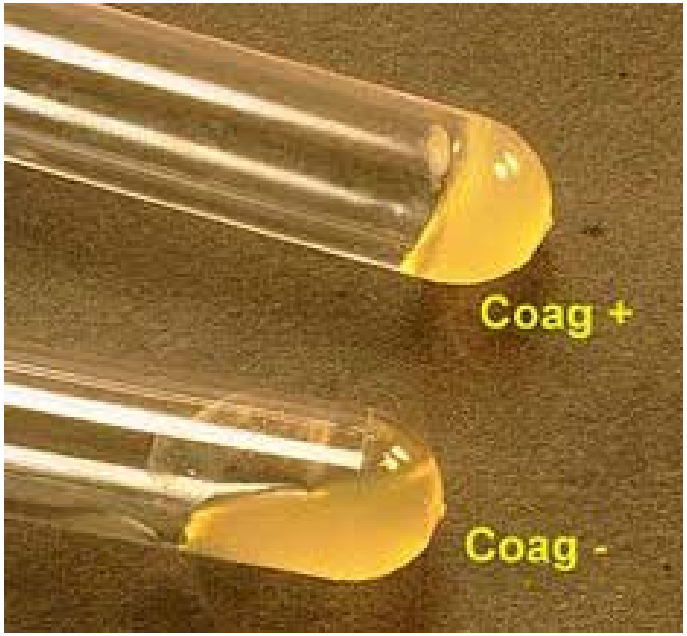
- **Παράγοντας μολυσματικότητας** είναι κάθε μόριο / χημική ένωση (π.χ. πρωτεΐνη, τοξίνη) που βοηθά τα παθογόνα να πολλαπλασιαστούν σ' ένα ξενιστή, προκαλώντας βλάβη, νόσο.

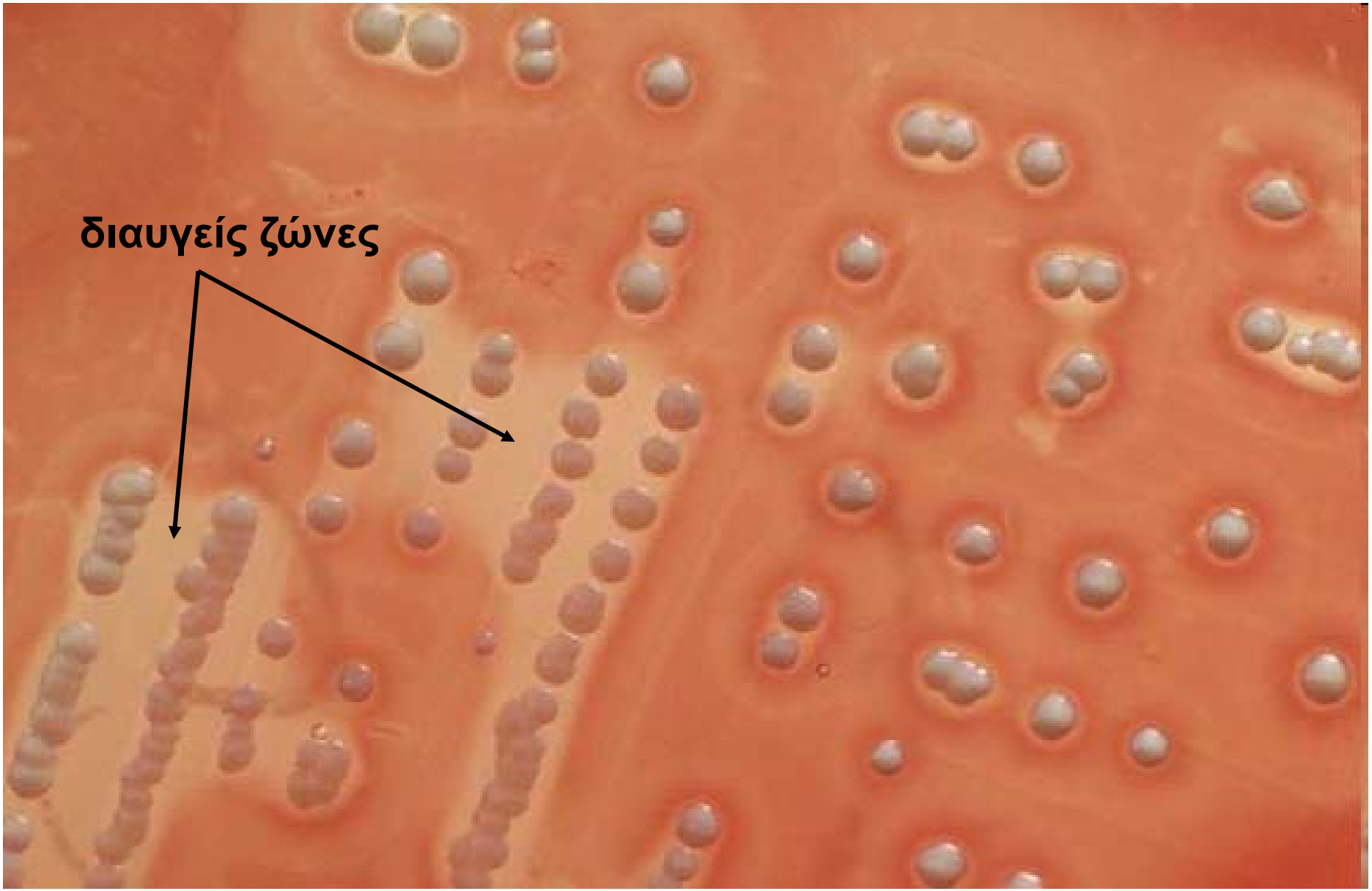
Παραδείγματα παραγόντων μολυσματικότητας

- Παθογόνα στελέχη στρεπτοκόκκων και σταφυλοκόκκων παράγουν μια ποικιλία **πρωτεασών**, **νουκλεασών** και **λιπασών**, ένζυμα που διασπούν αντίστοιχα τις πρωτεΐνες, τα νουκλεϊκά οξέα και τα λιπίδια των κυττάρων του ξενιστή.



- Το παθογόνο ***Staphylococcus aureus*** παράγει **ένζυμα πήξης του αίματος** (κοαγκουλάσες, coagulases), δημιουργώντας **θρόμβους ινώδους** (fibrin clots) που το προστατεύουν από τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή.





αποικίες *Staphylococcus aureus* πάνω σε αιματούχο άγαρ (blood agar).
Οι διαυγείς ζώνες (clearing) που περιβάλλουν τις αποικίες υποδηλώνουν τη λύση των ερυθροκυττάρων του αίματος στα συγκεκριμένα σημεία.

κύριες πρωτεΐνες μολυσματικότητας *Lis. monocytogenes*

Παράγοντας μολυσματικότητας	Μέγεθος (kDa)	Λειτουργία
Protein regulatory factor (PrfA)	27	Ρύθμιση της έκφρασης των πρωτεϊνών μολυσματικότητας
Internalin A (InlA)	80	Υπεύθυνη για την εισβολή στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και τον πλακούντα κατά την εγκυμοσύνη
Internalin B (InlB)	70	Είσοδος στα ηπατοκύτταρα (hepatocytes) και ηπατική φάση λοίμωξης
Virulence invasion protein (Vip)	96	Εισβολή στα επιθηλιακά κύτταρα
***Listeria* adhesion protein (LAP)**	104	Προσκόλληση στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα
Autolysin amidase	102	Προσκόλληση στα κύτταρα του ξενιστή
Listeriolysin (LLO)	58-60	Αιμολυσίνη υπεύθυνη για τη λύση των ερυθροκυττάρων του αίματος. Βοηθά επίσης στη διαφυγή των βακτηρίων από τα λυσοσώματα εσωτερικά των ευκαρυωτικών κυττάρων
Actin polymerization protein (ActA)	90	Σχηματισμός ουράς ακτίνης για την κίνηση των βακτηρίων εσωτερικά του κυτταροπλάσματος
Bile salt hydrolase (BSH)	36	Επιβίωση στο στομάχι (gut)
Phospholipase (PlcB)	29-33	Λύνει τη μεμβράνη των λυσοσωμάτων
Metalloprotease (Mpl)	29	Βοηθά στη σύνθεση της φωσφολιπάσης C (PLC)

Παθογονικότητα μικροοργανισμού *vs* αντοχή ξενιστή

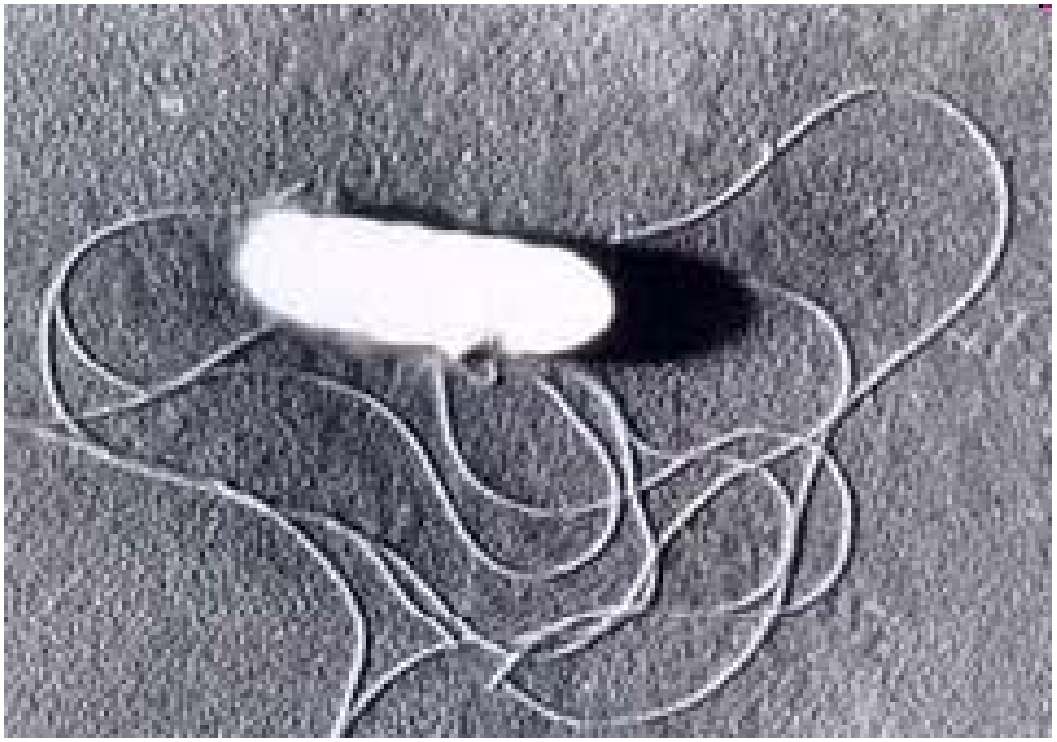
- **Το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης ξενιστή-παθογόνου εξαρτάται:**

✓ από την **παθογονικότητα** (pathogenicity) του μικροοργανισμού (δηλαδή την ικανότητα του να προκαλεί αρνητικές επιδράσεις / βλάβες στο ξενιστή)

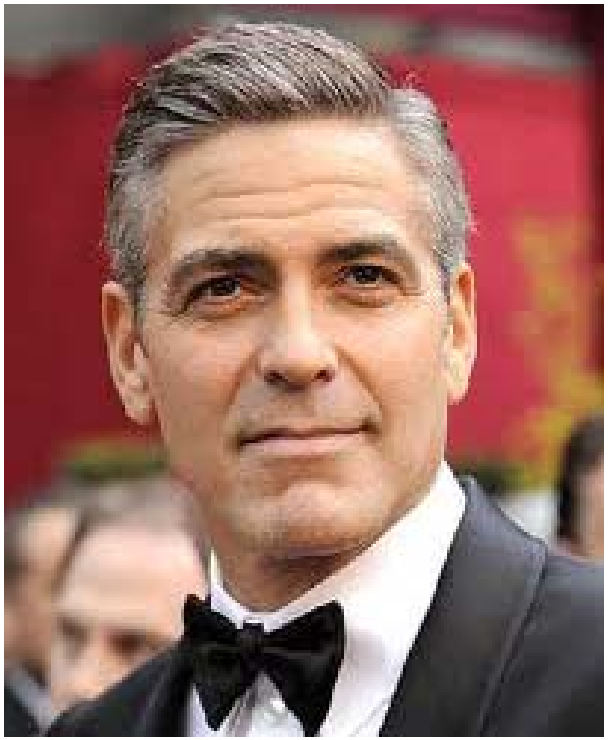
και

✓ την **αντοχή** (resistance) ή την **επιδεκτικότητα** (susceptibility) ή την **ευαισθησία** (sensitivity) του ξενιστή στο συγκεκριμένο παθογόνο μικροοργανισμό

- **Τόσο η <u>παθογονικότητα</u> ενός μικροοργανισμού, όσο και η <u>αντοχή</u> ενός ξενιστή είναι παράμετροι που μπορούν διαρκώς να μεταβάλλονται.**



VS



παθογονικότητα

αντοχή

Παράγοντες που επηρεάζουν την αντοχή ενός ξενιστή (προδιαθεσικοί παράγοντες)

- **Η αντοχή ενός ξενιστή έναντι μολυσματικών νοσημάτων επηρεάζεται από:**

- ✓ την **ηλικία**, πιο ευαίσθητα τα πολύ νεαρά και τα πολύ ηλικιωμένα άτομα
- ✓ τη **φυσική κατάσταση** (άγχος, κόπωση, αφυδάτωση, κάπνισμα, ύπαρξη κάποιας άλλης ασθένειας)
- ✓ τη **δίαιτα** (τροφή)
- ✓ τη **λήψη φαρμάκων** (π.χ. ανοσοκατασταλτικά, αντιφλεγμονώδη)
- ✓ **γενετικούς παράγοντες**, γενετικές ασθένειες που επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος

άτομα ευαίσθητα σε λοιμώδη νοσήματα

Young, Old, Pregnant, Immunocompromised (YOPIs)

Μολυσματικότητα παθογόνων μικροοργανισμών
και
μηχανισμοί παθογένειας

Μολυσματικότητα (ή λοιμογονικότητα)

- **Μολυσματικότητα** (virulence) είναι ο **βαθμός παθογονικότητας** ενός παθογόνου, δηλαδή η **ικανότητα του να προκαλεί κάποια νόσο**.

- Η μολυσματικότητα συνήθως εκφράζεται ως ο **ελάχιστος αριθμός κυττάρων** (ή ιοσωμάτων, στην περίπτωση ιικών μολύνσεων) **που μπορούν να προκαλούν παθογονική απόκριση** (pathogenic response), δηλαδή πρόκληση αρνητικών επιδράσεων σ' ένα ξενιστή, σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

- **Μολυσματική δόση$_{50}$ (infectious dose$_{50}$, ID$_{50}$):** ο αριθμός των μικροοργανισμών (κυττάρων) που απαιτείται για την πρόκληση λοίμωξης στο 50% του εξεταζόμενου πληθυσμού.

Εξασθενημένα μικροβιακά στελέχη και παραγωγή εμβολίων

- Συνήθως, τα παθογόνα στελέχη που διατηρούνται για πολύ καιρό (χρόνια) σε **εργαστηριακό περιβάλλον** χάνουν σταδιακά τη μολυσματικότητα τους (**εξασθενημένα, εργαστηριακά στελέχη**, attenuated, laboratory strains).

- Τα εξασθενημένα στελέχη χρησιμοποιούνται μερικές φορές για την **παραγωγή εμβολίων** (vaccines), αν και συνήθως προτιμώνται:

✓ είτε νεκρά στελέχη

✓ είτε ανενεργές μορφές μικροβιακών προϊόντων (π.χ. τοξίνες)

Θανατηφόρος δόση

- **Θανατηφόρος δόση$_{50}$** (lethal dose$_{50}$, **LD$_{50}$**) είναι εκείνη η δόση (π.χ. ποσότητα κυττάρων) ενός μολυσματικού παράγοντα (π.χ. βακτήριο) που θανατώνει το 50% του πληθυσμού ενός συγκεκριμένου ξενιστή (πειραματόζωο, ομάδα ελέγχου, π.χ. ποντίκι).

- **LD$_{100}$** είναι η δόση που θανατώνει το σύνολο των πειραματόζωων.

- Οι τιμές **LD$_{50}$** και **LD$_{100}$** δε διαφέρουν πολύ στα υψηλής μολυσματικότητα στελέχη.

✓ *π.χ. Streptococcus pneumoniae*

- **Υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν υπάρχουν μικροοργανισμοί ούτε στο εσωτερικό των ιστών του ανθρώπινου σώματος, ούτε στο αίμα και στη λέμφο** (lymph, υγρό παρόμοιο με το αίμα από το οποίο όμως απουσιάζουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια).

παρουσία μικροοργανισμών σ' αυτά τα περιβάλλοντα συνιστά ένδειξη σοβαρής λοίμωξης

- **Βακτηριαιμία** (bacteremia) είναι η λοίμωξη που οφείλεται στην παρουσία βακτηρίων στο αίμα.

➢ **Συνηθέστερα παθογόνα που προκαλούν βακτηριαιμία:**

- ✓ *Escherichia coli*
- ✓ *Klebsiella pneumoniae*

} είδη εντεροβακτηρίων

- ✓ *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ *Streptococcus pyogenes*

} Gram^{+} κόκκοι

Πύλη εισόδου μικροοργανισμών στο ξενιστή

- Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί εισέρχονται σε κάποιον ξενιστή από διάφορες **πύλες εισόδου** (π.χ. βλεννογόνους, δέρμα).

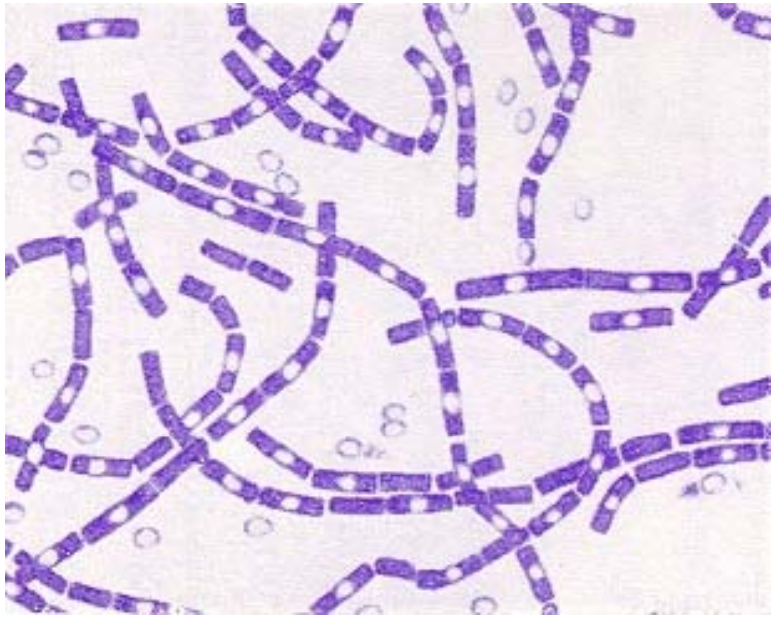
- **Η είσοδος παθογόνων μικροοργανισμών (λοίμωξη) δε συνεπάγεται κατ' ανάγκη νόσο.**

- Η **εκδήλωση νόσου** (ή η **μολυσματικότητα ενός παθογόνου μικροοργανισμού**) εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, ένας εκ των οποίων είναι η **πύλη εισόδου** (portal of entry).

↓

➢ **Για παράδειγμα, ο *Bacillus anthracis* μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη εισβάλλοντας από 3 διαφορετικές πύλες εισόδου:**

✓ **μέσω του δέρματος** → ID_{50} ≈ 10-50 ενδοσπόρια
✓ **μέσω εισπνοής** → ID_{50} ≈ 10.000-20.000 ενδοσπόρια
✓ **μέσω κατάποσης** → ID_{50} ≈ 250.000-1.000.000 ενδοσπόρια



Bacillus anthracis

10.000-20.000 ενδοσπόρια

250.000-1.000.000 ενδοσπόρια

δερματικός άνθρακας

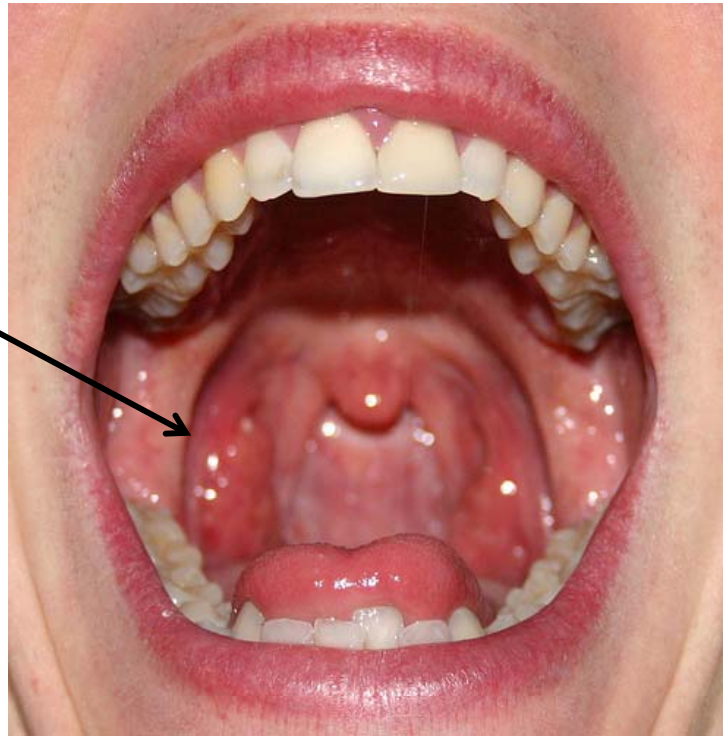
10-50 ενδοσπόρια

τιμές μολυσματικών δόσεων (ID_{50})

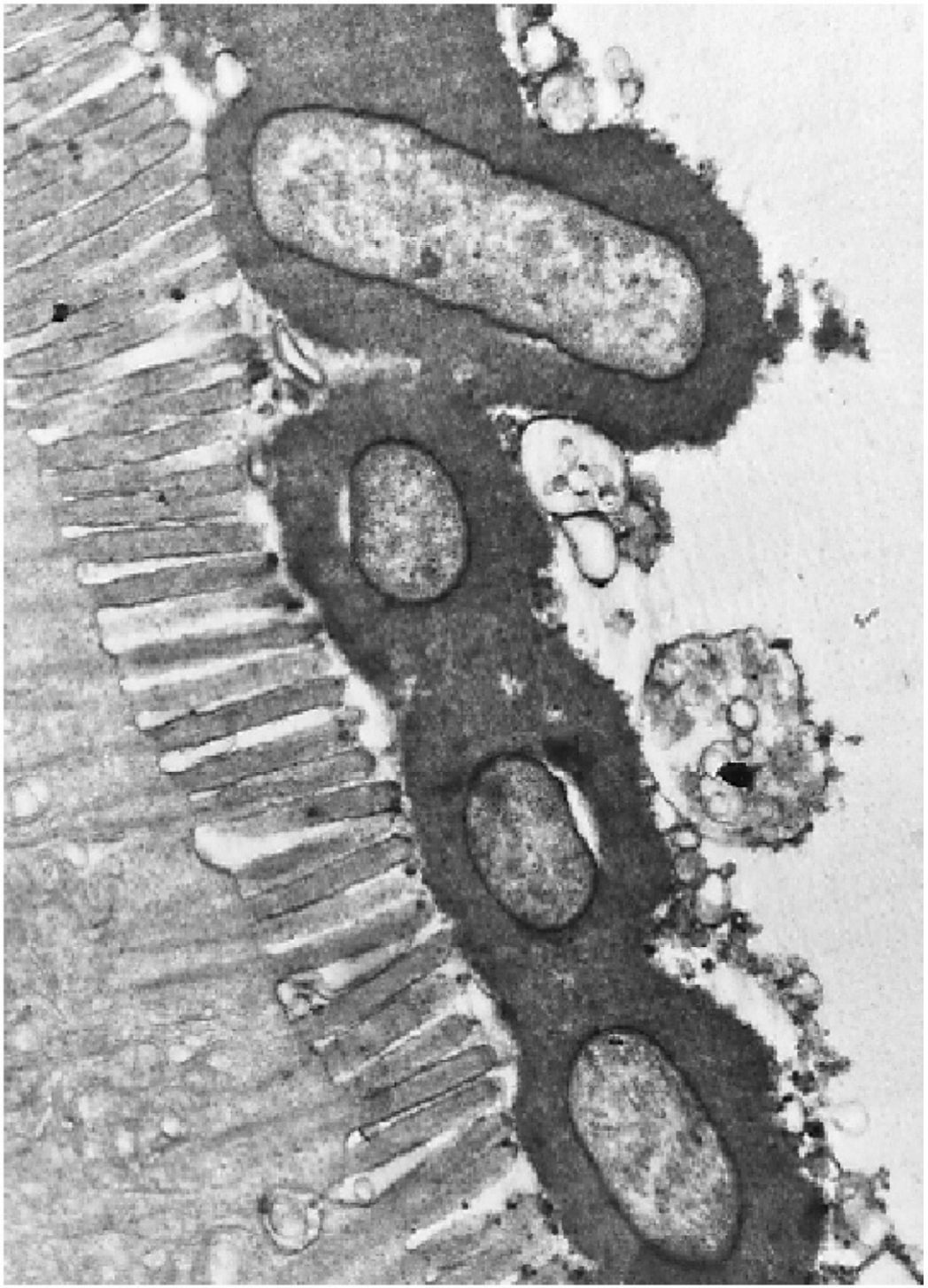
Είσοδος των μικροοργανισμών στον ξενιστή

- Συχνά οι μικροβιακές μολύνσεις ξεκινούν από τους **βλεννογόνους υμένες** (mucous membranes), δηλαδή τις **στοιβάδες επιθηλιακών κυττάρων** (epithelial cells) που επικαλύπτουν τις εσωτερικές επιφάνειες των διαφόρων οργάνων του σώματος, **<u>όπως:</u>**

- ✓ τη στοματική κοιλότητα (oral cavity)
- ✓ το γαστρεντερικό σύστημα (gastrointestinal tract)
- ✓ την αναπνευστική οδό (respiratory tract)
- ✓ την ουρογεννητική οδό (urogenital tract)



- Οι βλεννογόνοι υμένες περιβάλλονται από τη **βλέννη** (mucus), που αποτελεί ένα **έκκριμα διαλυτών γλυκοπρωτεϊνών** των επιθηλιακών κυττάρων, με σκοπό την προστασία τους.



προσκόλληση παθογόνων κυττάρων *Escherichia coli* στο εντερικό επιθήλιο μοσχαριού

Προσκόλληση και αποφυγή αμυντικών μηχανισμών ξενιστή

- **<u>Επιφανειακές δομές</u> που συνήθως συμμετέχουν στη διαδικασία προσκόλλησης των μικροοργανισμών σε κύτταρα του ξενιστή αποτελούν:**

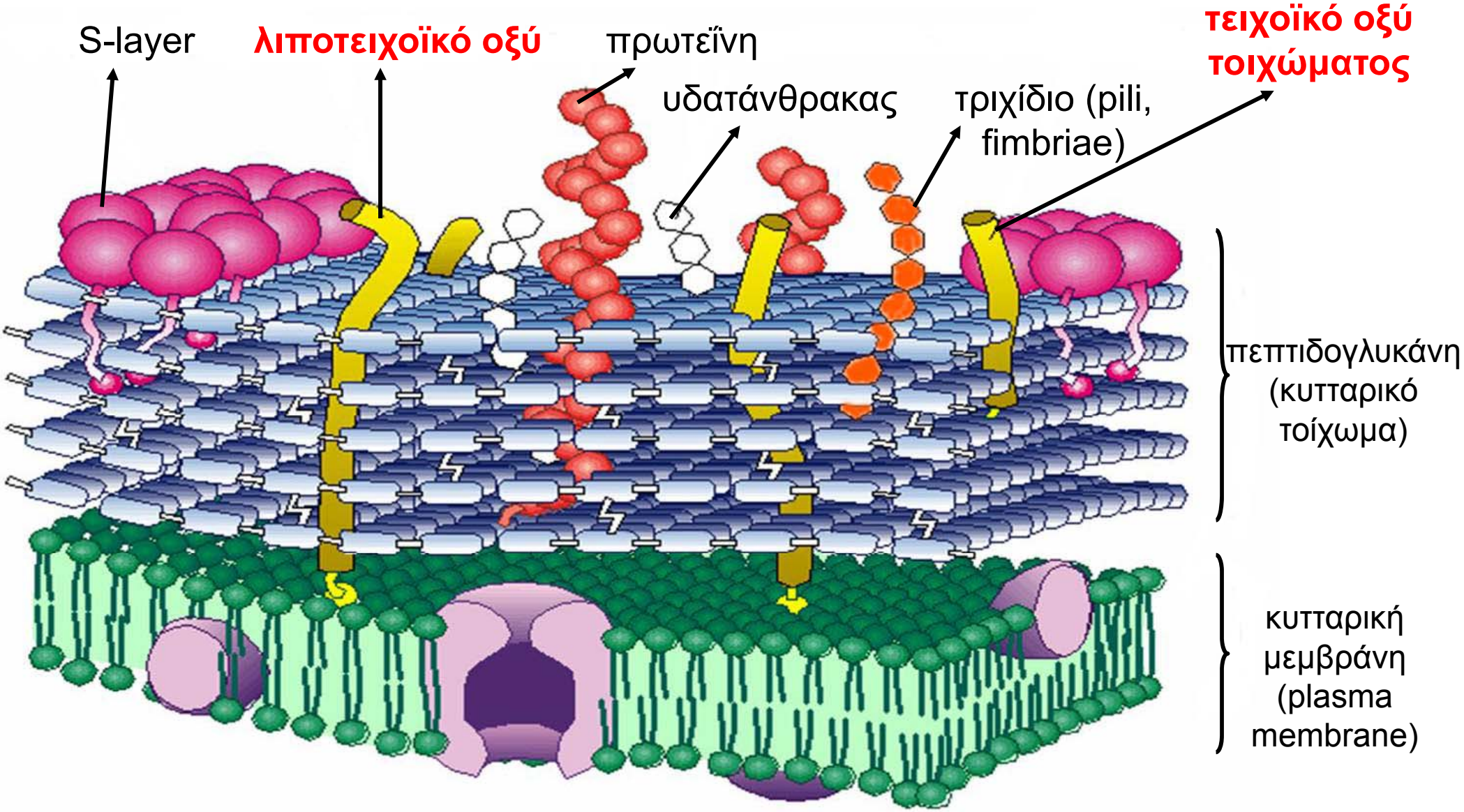
  - ✓ κάποιες ειδικές **πρωτεΐνες**, οι **προσκολλητίνες** (**adhesins**)
  - ✓ τα **τειχοϊκά** και τα **λιποτειχοϊκά οξέα** (όξινοι πολυσακχαρίτες Gram$^+$ βακτηρίων)
  - ✓ οι **κροσσοί** (fimbriae)
  - ✓ τα **τριχίδια** (pili)

    } ομοιοπολικά συνδεδεμένες πρωτεϊνικές δομές

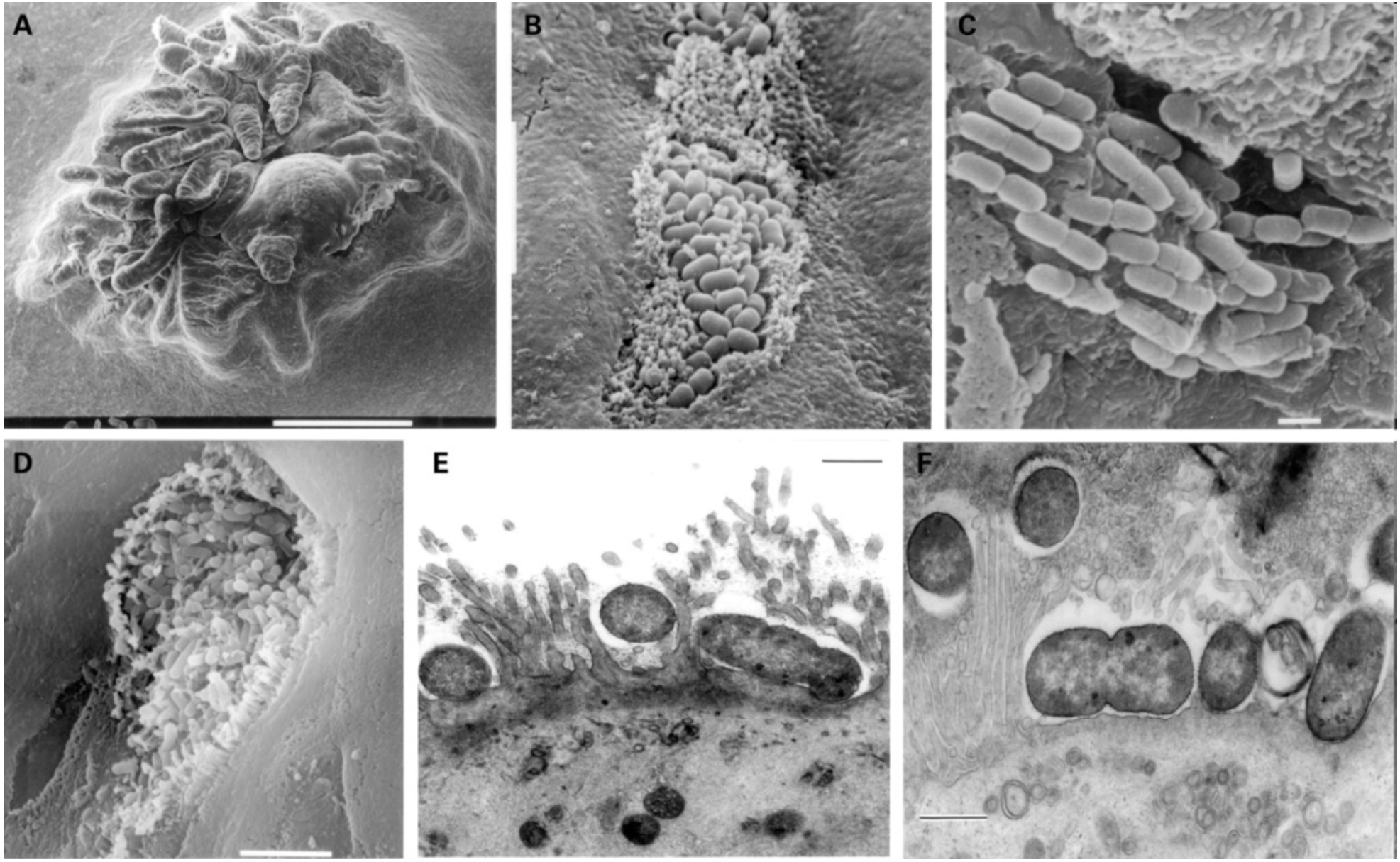
  - ✓ οι **κάψες** (capsules)
  - ✓ οι **βλεννοστοιβάδες** (slime layers)

    } **γλυκοκάλυκας** (glycocalyx), συνήθως πολυσακχαριτικής φύσεως

- Όλες αυτές οι επιφανειακές δομές **προφυλάσσουν** επίσης τους μικροοργανισμούς από τους **αμυντικούς μηχανισμούς** του ξενιστή (π.χ. φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα).



κυτταρικός φάκελος θετικού κατά Gram βακτηρίου



φωτογραφίες προσκολλημένων κυττάρων *Escherichia coli* σε κύτταρα του ανθρωπίνου σώματος

Μηχανισμός παθογένειας μικροοργανισμών

- **Η παθογένεια ενός οποιουδήποτε παθογόνου μικροοργανισμού οφείλεται σε δύο κύριους μηχανισμούς** (οι οποίοι ενδέχεται να συμβαίνουν παράλληλα)**:**

✓ της **τοξικότητας** του (toxicity)

δηλαδή μέσω της ικανότητας του να φέρει / παράγει τοξίνες, οι οποίες παρεμποδίζουν τη λειτουργία ή / και καταστρέφουν τα ξενιστικά κύτταρα

→ π.χ. *Clostridium botulinum* → παραγωγή ισχυρής νευροτοξίνης

✓ της **ικανότητας εισβολής** (invasiveness)

δηλαδή της ικανότητας του να εισβάλλει σε ξενιστικά κύτταρα (π.χ. εντερικό επιθήλιο) και να τα καταστρέφει

→ π.χ. *Listeria monocytogenes*

Μηχανισμός παθογένειας

- Η διαδικασία της **παθογένεσης**, δηλαδή της πρόκλησης νόσου,

- ✓ **ξεκινά** με την **προσκόλληση** ενός μικροοργανισμού στα κύτταρα του ξενιστή (στο δέρμα ή σε κάποιον βλεννογόνο υμένα)

- ✓ και **συνεχίζεται** με τον **αποικισμό** (**πολλαπλασιασμό**) ή ακόμη και την **εισβολή** του μικροοργανισμού μέσα στα κύτταρα του ξενιστή.

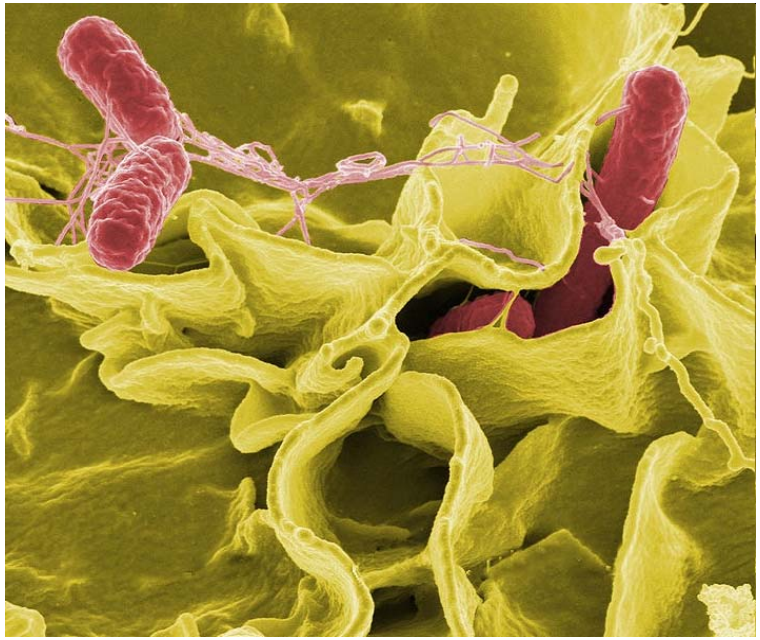
Εισβολή

- Προκειμένου οι περισσότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί να ξεκινήσουν την επιζήμια δράση τους, **εισβάλλουν** (invade) στα επιθηλιακά κύτταρα.

- Συνήθως τα σημεία εισβολής αποτελούν **ασυνέχειες** (breaks) ή **πληγές** (wounds) στο **δέρμα** ή στους **βλεννογόνους υμένες**.

- **Πολλαπλασιασμός** (growth) ή **αποικισμός** (colonization) παθογόνων κυττάρων και **εισβολή** επίσης συμβαίνει και πάνω σε **ακέραιο βλεννογόνο**, ιδιαίτερα αν για κάποιο λόγο έχει καταστραφεί η φυσιολογική μικροχλωρίδα
  - ✓ π.χ. μετά από μια αντιβιοτική θεραπεία

- Μερικές φορές τα παθογόνα εφ' όσον εισβάλλουν **μεταφέρονται** μέσω του κυκλοφορικού συστήματος (αίμα, λέμφος) **σε άλλες θέσεις / ιστούς**, όπου και προκαλούν νόσο.



φωτογραφία κυττάρων *Salmonella typhimurium* τα οποία εισβάλλουν σε κυτταροκαλλιέργεια ανθρωπίνων κυττάρων

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΡΟΦΙΜΟΓΕΝΟΥΣ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΠΑΘΟΓΟΝΟ *LISTERIA MONOCYTOGENES*

μηχανισμός παθογένεσης επικίνδυνης μορφής της λιστεριώσης (→ ***εισβολικές συστημικές λοιμώξεις)***

κατανάλωση τροφίμου που περιέχει κύτταρα *Lis. monocytogenes*

↓

έντερο

↓

προσκόλληση, εισβολή και μετακίνηση μέσω της εντερικής περιοχής

↓

είσοδος στην κυκλοφορία του αίματος

- **συκώτι** — βλάβες στο συκώτι
- **σπλήνας**
- **λεμφαδένες**
- **εγκέφαλος** —  μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα
- **πλακούντας** — αποβολή, θνησιγονία (γέννηση νεκρού εμβρύου)

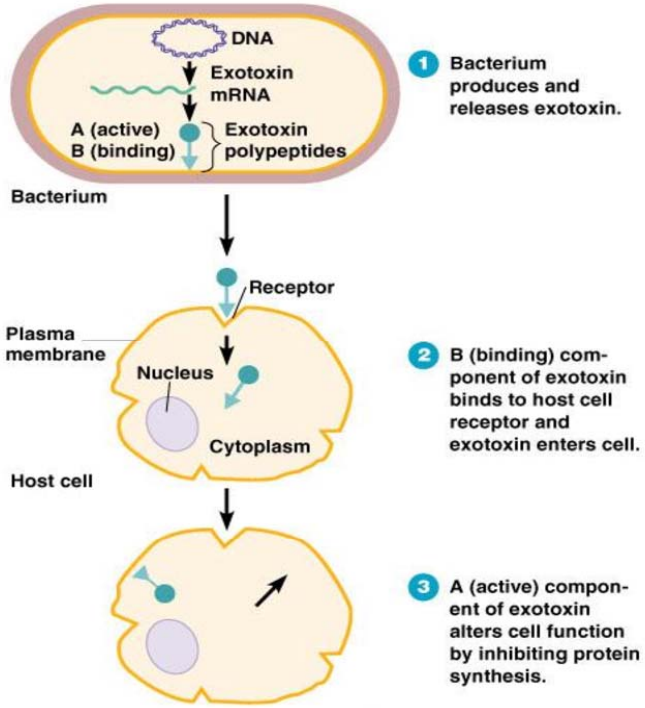
Εξωτοξίνες

- Οι εξωτοξίνες είναι **πρωτεΐνες** που παράγονται στο κυτταρόπλασμα ορισμένων βακτηρίων, ως προϊόντα του μεταβολισμού, και **εκκρίνονται στη συνέχεια στο περιβάλλον** ή **απελευθερώνονται με τη λύση του βακτηρίου**.

- Εξωτοξίνες παράγουν τόσο τα **θετικά**, όσο και τα **αρνητικά κατά Gram βακτήρια**.

- Τα γονίδια που κωδικοποιούν για την παραγωγή σχεδόν των εξωτοξινών εντοπίζονται συνήθως σε **πλασμίδια**.

- Οι εξωτοξίνες ορισμένων βακτηρίων είναι οι **πιο γνωστές θανατηφόρες ουσίες**.

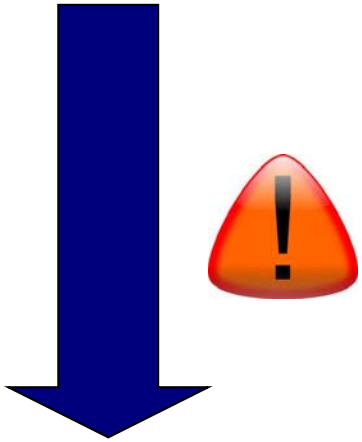


- **Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια που παράγουν εξωτοξίνες προκαλούνται συνήθως απ' αυτές και όχι από τα ίδια τα βακτήρια.**

Νευροτοξίνη βοτουλισμού (αλλαντίασης)

- Η τοξίνη του βοτουλισμού θεωρείται **πιθανό βιολογικό όπλο**, δεδομένου πως είναι τόσο δραστική που χρειάζονται περίπου **75 ng για να πεθάνει κάποιος**.

- Τιμή θανατηφόρας δόσης **LD_{50}=1 ng/kg** (με την υπόθεση πως ένας μέσος άνθρωπος ζυγίζει ≈75 kg).



- **375 g αυτής της νευροτοξίνης θανατώνουν το μισό πληθυσμό της Αθήνας (≈ 5.000.000 κάτοικοι) μέσα σε λίγες ώρες.**

Τύποι εξωτοξινών

- **Οι εξωτοξίνες διακρίνονται στις:**

✓ **κυτταρολυτικές τοξίνες** (cytolytic toxins)

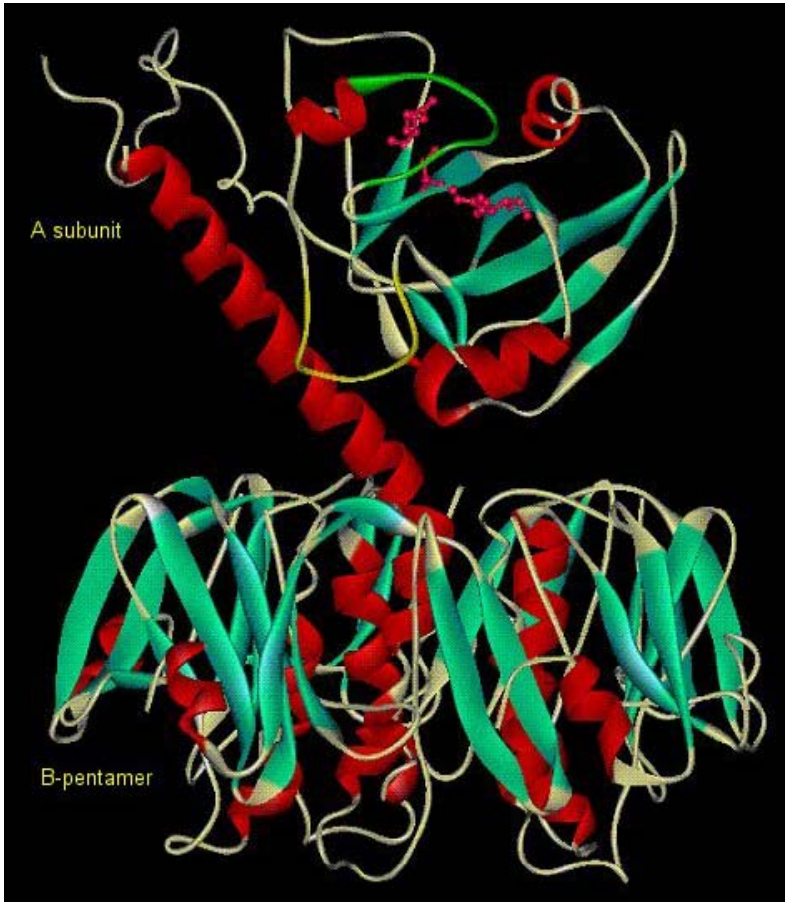
- επιτίθενται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των ξενιστικών κυττάρων προκαλώντας τους λύση, άρα και θάνατο.

✓ **τοξίνες Α-Β**

- αποτελούνται από δύο ομοιοπολικά συνδεδεμένες υπομονάδες, η Β συνδέεται σε κάποιον επιφανειακό υποδοχέα, επιτρέποντας έτσι τη μεταφορά της Α στο εσωτερικό του κυττάρου, όπου και προκαλεί βλάβες.

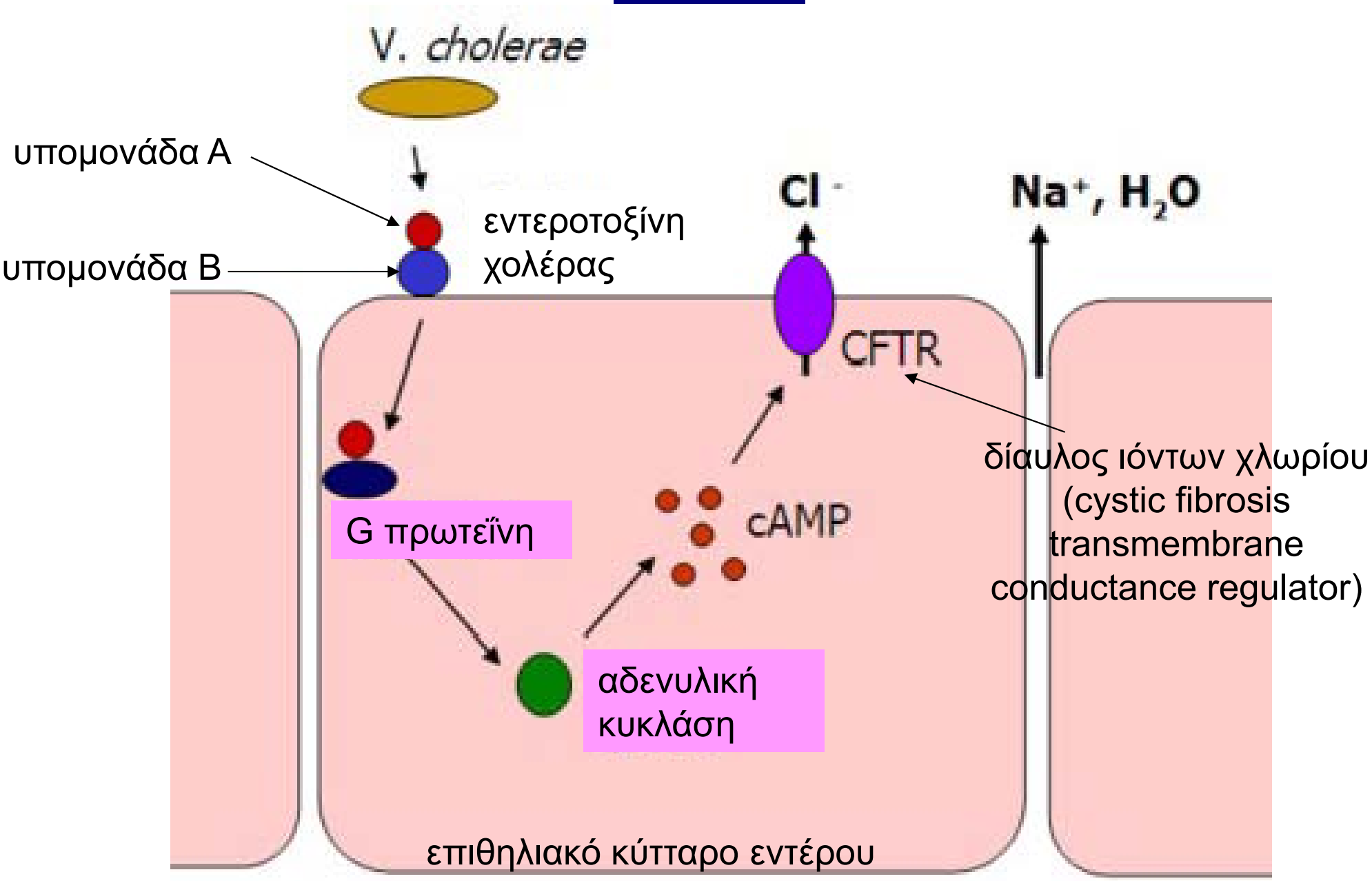
✓ **υπεραντιγονικές τοξίνες** (ή **υπεραντιγόνα**) (superantigen toxins)

- πρωτεΐνες που προκαλούν μαζικής κλίμακας διέγερση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (δηλαδή εκτεταμένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις), που μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε θάνατο.



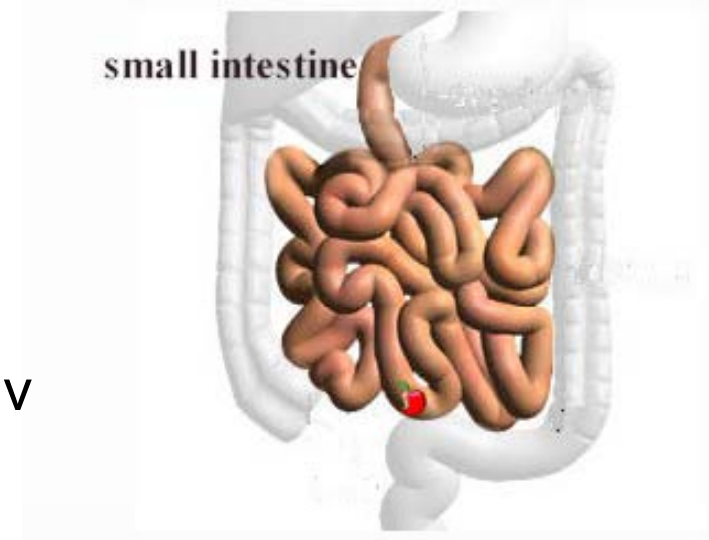
εντεροτοξίνη της χολέρας (διακρίνονται οι 2 υπομονάδες Α, Β)

παράδειγμα δράσης εξωτοξίνης Α-Β: εντεροτοξίνη της χολέρας



Εντεροτοξίνες (είδος εξωτοξινών)

- Οι εντεροτοξίνες (enterotoxins) αποτελούν κατηγορία **εξωτοξινών** που **δρουν στο λεπτό έντερο** και **προκαλούν μαζική έκκριση υγρών** μέσα στον εντερικό αυλό και κατά συνέπεια **διάρροια**.

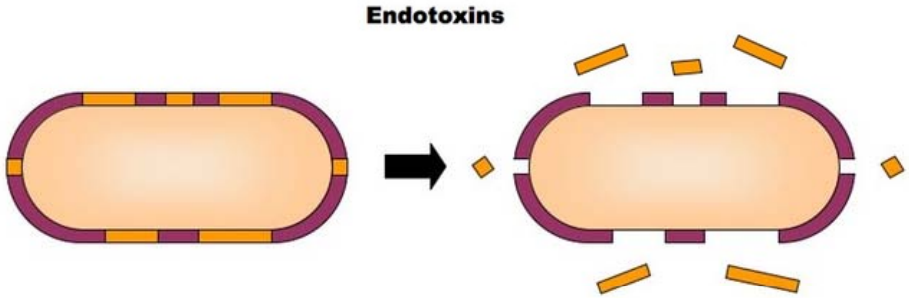


- Σχεδόν όλα τα παθογόνα βακτήρια που προκαλούν **τροφικές λοιμώξεις** ή **δηλητηριάσεις** παράγουν εντεροτοξίνες.

- **Παραδείγματα παθογόνων βακτηρίων που είναι ικανά να παράγουν εντεροτοξίνες:**

- ✓ *Escherichia coli*
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ *Bacillus cereus*
- ✓ *Clostridium perfringens*
- ✓ *Salmonella enterica*
- ✓ *Vibrio cholerae*

Ενδοτοξίνες



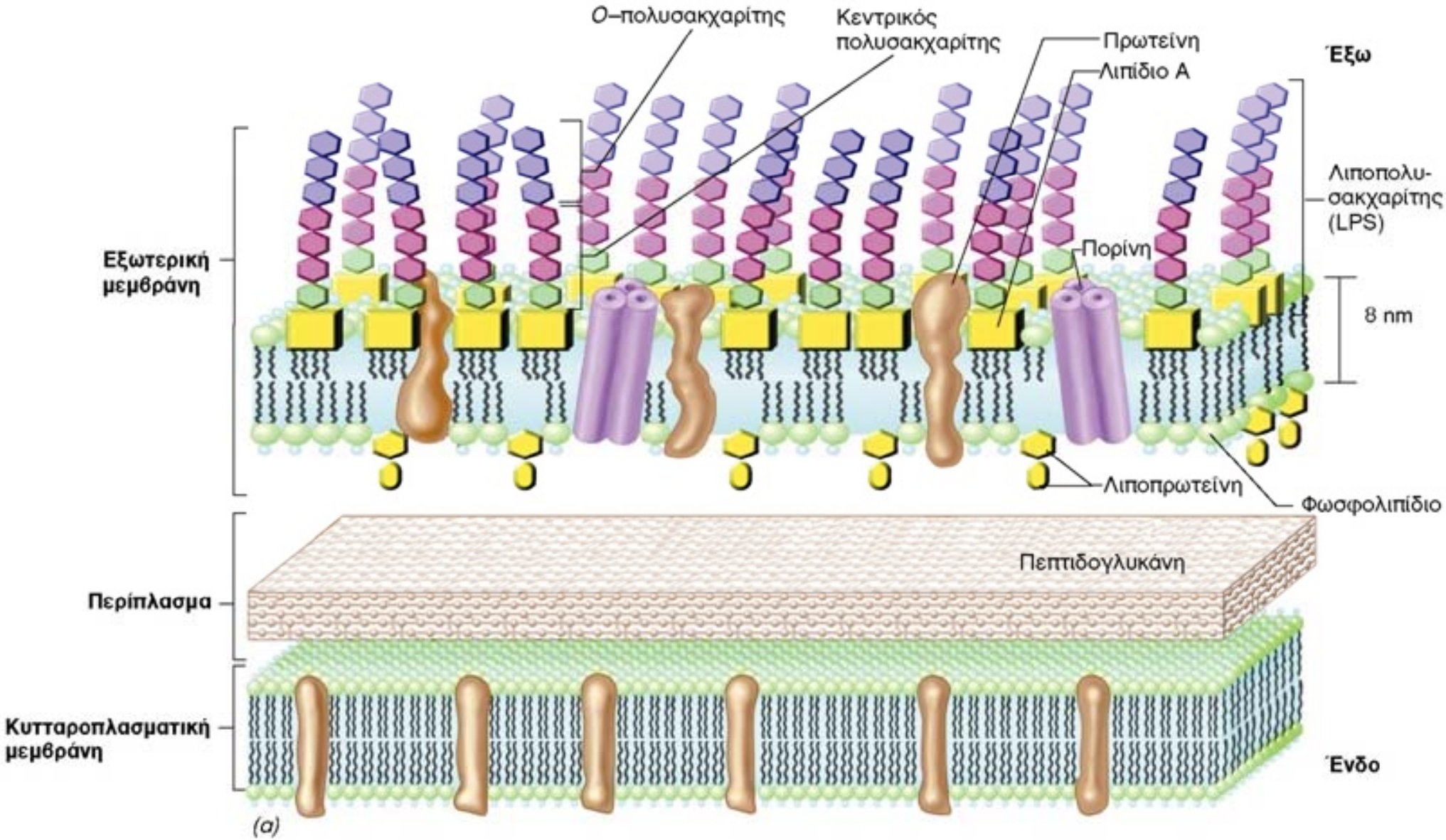
- Οι ενδοτοξίνες (endotoxins) αποτελούν τμήματα των **λιποπολυσακχαριτών** (lipopolysaccharides, LPS) που αποτελούν τα κύρια συστατικά της εξωτερικής μεμβράνης των Gram$^-$ βακτηρίων (συγκεκριμένα το **λιπίδιο Α** αυτών).

✓ *π.χ. γένη Escherichia, Salmonella, Shigella, Vibrio*

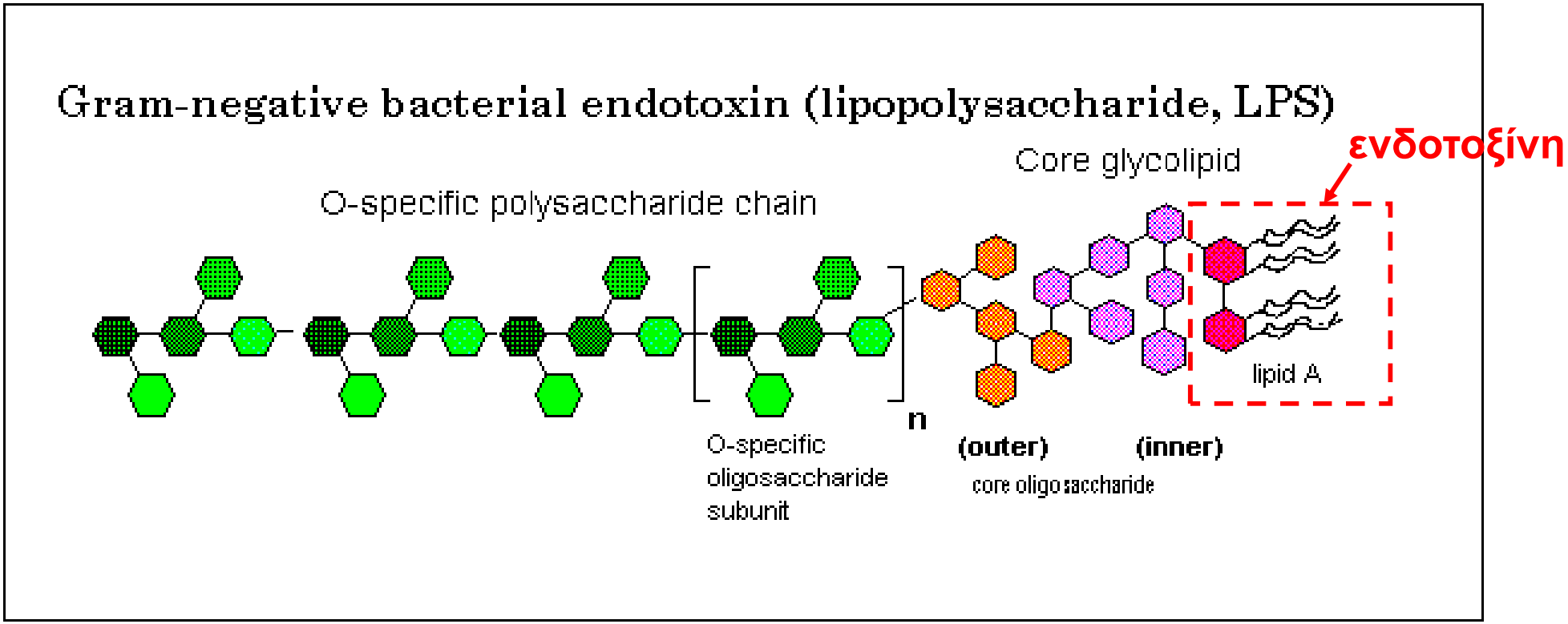
- Οι ενδοτοξίνες προκαλούν την απελευθέρωση ειδικών πρωτεϊνών (**ενδογενή πυρετογόνα**) από τα ξενιστικά κύτταρα που επιδρούν στο θερμορυθμιστικό κέντρο του εγκεφάλου, προκαλώντας **πυρετό** (**δηλαδή ανώμαλή αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος**).

- Οι ενδοτοξίνες των εντερικών παθογόνων βακτηρίων προκαλούν επίσης **διάρροια**.

- Η τοξικότητα των ενδοτοξινών είναι χαμηλότερη απ’ αυτή των εξωτοξινών.



κυτταρικός φάκελος Gram$^-$ βακτηρίου



δομή ενός λιποπολυσακχαρίτη (LPS) Gram$^-$ βακτηρίου

Έξαρση, επιπολασμός και επίπτωση νοσήματος

- **Έξαρση ή ξέσπασμα (outbreak):** η εμφάνιση μεγάλου αριθμού κρουσμάτων (περιστατικών) μιας ασθένειας σε μικρο χρονικό διάστημα.

✓ **Κάποιο <u>τροφιμογενές νόσημα</u> θεωρείται σαν <u>ξέσπασμα</u> όταν τουλάχιστον δύο άνθρωποι αρρωστήσουν με παρόμοια συμπτώματα, τα οποία οφείλονται στην κατανάλωση του ίδιου τροφίμου (από την ίδια πηγή).**

- **Επιπολασμός (prevalence):** το συνολικό ποσοστό του πληθυσμού που πάσχει από συγκεκριμένο νόσημα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή.

- **Επίπτωση (incidence):** ο αριθμός των ατόμων (κρουσμάτων) που προσβάλλεται από μία νόσο, σε δεδομένη χρονική περίοδο.

✓ Για παράδειγμα, η **επίπτωση** του AIDS στις Η.Π.Α. το 2004 ήταν 40.000 περιστατικά, ενώ ο **επιπολασμός** της ίδιας λοίμωξης την ίδια χρονιά εκτιμήθηκε στα 900.000 περιστατικά.

NGF Next Generation Food

Are these the US's Most Dangerous Foods?

A new study in the US has compiled a list of the 10 "riskiest" foods. The list, regulated by the Food and Drug Administration (FDA) and released by the Center for Science in the Public Interest (CSPI), has raised significant issues for food producers across the globe.

Berries

25 outbreaks **3,397** cases of illness

The main outbreaks of illness from berries in the US have been caused by contamination at the country of origin, most notably in 1997 where 2.6m pounds of strawberries were contaminated with Hepatitis A

Leafy Greens

363 outbreaks **13,568** cases of illness

Leafy greens account for 24% of all outbreaks in the FDA top 10 with contamination occurring potentially anywhere the food items are consumed

Sprouts

31 outbreaks **2,022** cases of illness

Raw or undercooked sprouts have been recognised as a source of foodborne illness for over a decade, with the main cause of contamination occurring in the seeds

Eggs

352 outbreaks **11,163** cases of illness

Eggs are responsible for high numbers of people contracting salmonella with the majority of outbreaks occurring in restaurants

Together these 10 foods account for

40%

of all foodborne outbreaks linked to FDA regulated foods since 1990

Tomatoes

31 outbreaks **3,292** cases of illness

Salmonella can enter tomato plants through numerous avenues and once inside it is difficult to remove without cooking the tomato

Tuna

268 outbreaks **2,341** cases of illness

Scombroid was the most common cause of illness linked with tuna, where the fish was likely not preserved or refigerated adequately

Ice Cream

74 outbreaks **2,594** cases of illness

Almost half of ice-cream outbreaks occurred in the home where it is likely that undercooked eggs were used during the making process

Oysters

132 outbreaks **3,409** cases of illness

Illness caused by oysters can often be attributed to the gathering of oysters from waters contaminated with Norovirus, which can cause gastrorenteritis

Cheese

83 outbreaks **2,761** cases of illness

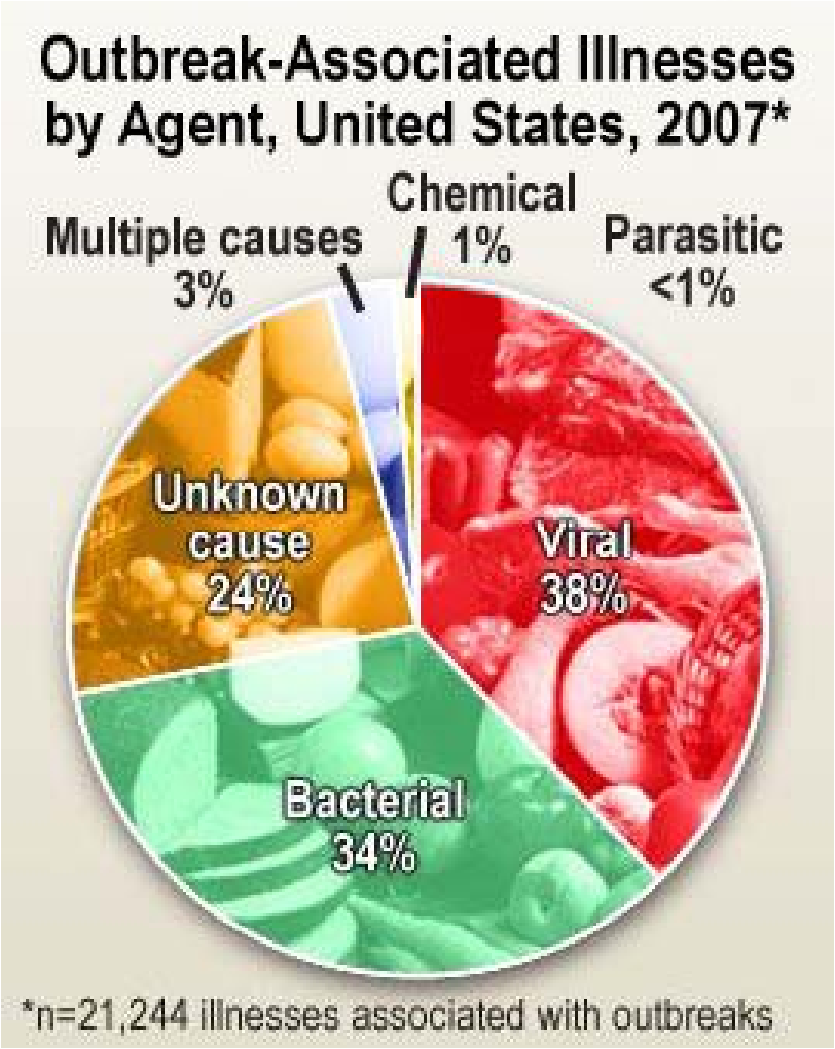
Cheese can often become contaminated during the early stage of production, with salmonella being the most common illness contracted

Potatoes

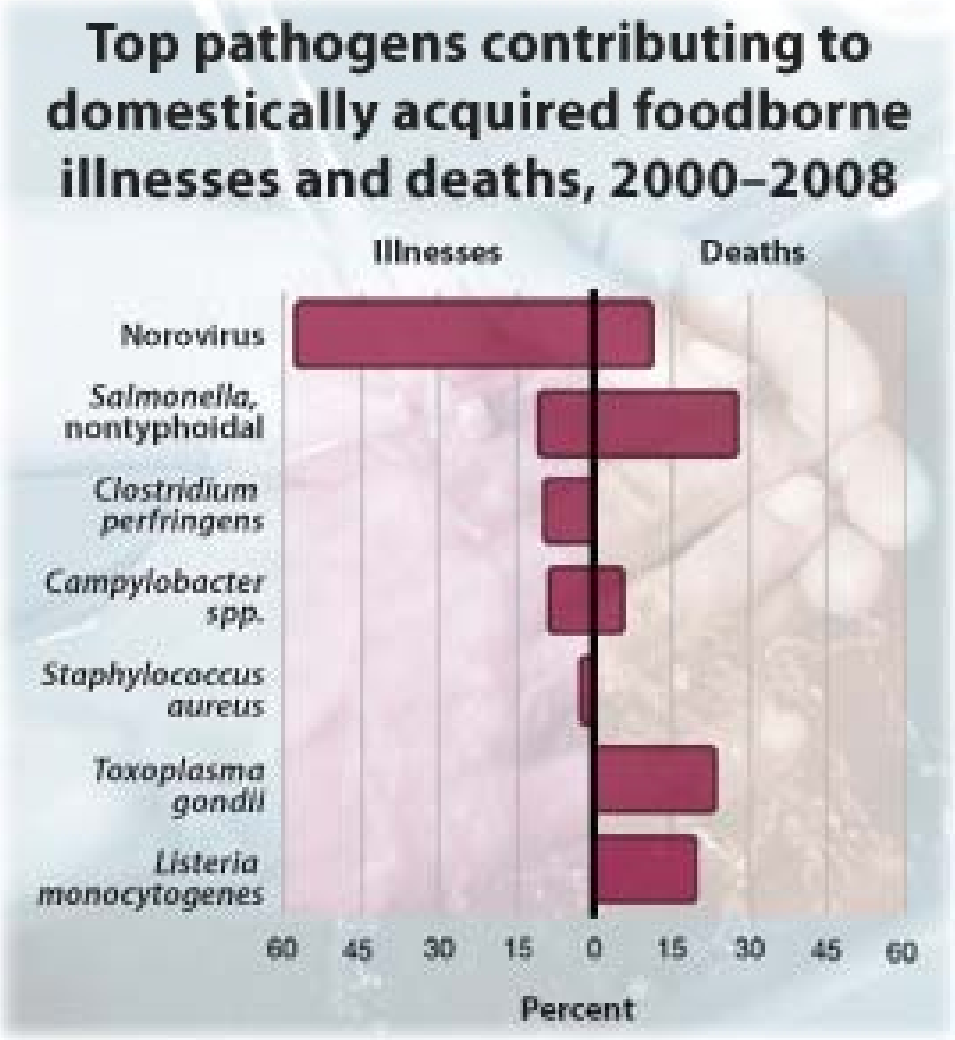
108 outbreaks **3,659** cases of illness

Illness from potatoes is often caused when they are included in potato salad where other ingredients can contaminate them with their pathogens.

Source: The 10 Riskiest Foods Regulated by the US FDA - Report



παράγοντες που προκάλεσαν ασθένειες συνδεδεμένες με ξεσπάσματα στις ΗΠΑ το 2007



κορυφαία παθογόνα που προκάλεσαν οικιακά αποκτημένες τροφιμογενείς ασθένειες και θανάτους στις ΗΠΑ την περίοδο 2000-2008