

materia

Microbioloxía Clínica

unidade didáctica **1**

Mecanismos de Patoxenidade Bacteriana

Ángeles Muñoz Crego, Ysabel Santos Rodríguez, Rafael Seoane Prado
Departamento Microbioloxía e Parasitoloxía
Facultade de Bioloxía



VICERREITORÍA DE EXTENSIÓN
UNIVERSITARIA, CULTURA E SOCIEDADE



unidade didáctica 1

Mecanismos de Patoxenicidade Bacteriana

Ángeles Muñoz Crego, Ysabel Santos Rodríguez, Rafael
Seoane Prado
Departamento Microbioloxía e Parasitoloxía
Facultade de Bioloxía



© Universidade de Santiago de Compostela, 2010

Deseño

Unidixital

Edita

Vicerreitoría de Extensión Universitaria, Cultura
e Sociedade da Universidade de Santiago de
Compostela

Servizo de Publicacións
da Universidade de Santiago de Compostela

Imprime

Unidixital

Servizo de Edición Dixital da
Universidade de Santiago de Compostela

Dep. Legal: C 3975-2010

ISBN 978-84-9887-538-6

ADVERTENCIA LEGAL: reservados todos os dereitos.
Queda prohibida a duplicación, total ou parcial desta
obra, en calquera forma ou por calquera medio (elec-
trónico, mecánico, gravación, fotocopia ou outros) sen
consentimento expreso por escrito dos editores.

MATERIA: Microbioloxía Clínica
TITULACIÓN: Grao en Bioloxía
PROGRAMA XERAL DO CURSO
Localización da presente unidade didáctica:

BLOQUE I. INTERACCIÓNS MICROORGANISMO-HOSPEDEIRO

Unidade Didáctica I: Mecanismos de patoxenicidade bacteriana.

- Unidade Didáctica II:** Mecanismos de defensa do hospedeiro.
Unidade Didáctica III: Control de microorganismos por axentes físicos e químicos.
Unidade Didáctica IV: Antibióticos e outros axentes quimioterápicos.
Unidade Didáctica V: Principais grupos de antibióticos.
Unidade Didáctica VI: Epidemioloxía das enfermidades infecciosas.
Unidade Didáctica VII: Infeccións nosocomiais.

BLOQUE II. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓXICO

- Unidade Didáctica VIII:** Principios de diagnóstico en Microbioloxía Clínica.
Unidade Didáctica IX: Estudo microbiolóxico de urina e feces.
Unidade Didáctica X: Estudo microbiolóxico de farinx e nasofarinx.
Unidade Didáctica XI: Estudo microbiolóxico do esputo.
Unidade Didáctica XII: Estudo microbiolóxico do exudado ótico e conxuntival.
Unidade Didáctica XIII: Estudo microbiolóxico de exudados uretral e vaxinal.
Unidade Didáctica XIV: Estudo microbiolóxico do sangue e líquido cefalorraquídeo.

BLOQUE III. MICROORGANISMOS E ENFERMIDADES HUMANOS

- Unidade Didáctica XV:** Enfermidades bacterianas da pel e dos ollos.
Unidade Didáctica XVI: Enfermidades bacterianas do sistema nervioso.
Unidade Didáctica XVII: Enfermidades bacterianas do sistema cardiovascular.
Unidade Didáctica XVIII: Enfermidades bacterianas do sistema respiratorio.
Unidade Didáctica XIX: Enfermidades bacterianas do sistema dixestivo.
Unidade Didáctica XX: Enfermidades bacterianas do sistema xenitourinario.

ÍNDICE

Presentación	7
Xustificación	7
Obxectivos	8
Metoloxía	8
Contidos	9
1.Relación entre hospedeiro e parasito	9
2.Definición de reservorio	10
3.Transporte da bacteria patóxena ata o hospedeiro	11
4.Etapas da colonización bacteriana	11
4.1. Colonización	11
4.1.1. Mucosas	11
4.1.2. Pel	12
4.1.3. Vía parenteral	12
4.1.4. Vía preferente de entrada	12
4.2. Penetración nos tecidos	14
4.3. Multiplicación nos tecidos	15
4.4. Capacidade lesional	16
4.4.1. Cápsulas	16
4.4.2. Compoñentes de parede celular	17
4.4.3. Enzimas	17
4.4.4. Toxinas	18
4.4.4.1. Exotoxinas	20
4.4.4.2. Endotoxinas	24
5.Evasión das defensas do hospedeiro	25
5.1. Evasión do sistema complemento	25
5.2. Resistencia á fagocitose	25
5.3. Supervivencia dentro das células do hospedeiro	25
6.Abandonando o hospedeiro	26
7.Natureza clonal das bacterias patóxenas	26
8.Regulación dos factores de virulencia bacterianos	26
9.Illas de patoxenicidade	27
Avaliación	29
Ideas clave da Unidade Didáctica	29
Cuestionario para o repaso	30
Bibliografía	31

PRESENTACIÓN

Actualmente, a materia **Microbioloxía Clínica** impártese no primeiro cuatrimestre do cuarto curso da Licenciatura en Bioloxía e, logo da implantación completa do EEES, pasará a ser unha materia optativa do último curso do Grao.

Está, por tanto, dirixida aos alumnos de 4º Curso, que xa posúen coñecementos previos de Microbioloxía Xeral. Por iso, os alumnos xa saben que a biosfera terrestre contén infinidade de microorganismos de tipos moi diversos, a maior parte dos cales é descoñecida para o home. A algúns coñecémolos polas súas actividades na natureza, como os microorganismos do ciclo do nitróxeno, que contribúen á fertilización do chan e outros que provocan a dexeneración e mineralización da materia orgánica. Existen outros que son importantes polas súas propiedades beneficiosas na produción, conservación e mellora de alimentos e bebidas, como o queixo, o viño ou a cervexa; na síntese de disolventes orgánicos e antibióticos e na degradación dos residuos orgánicos. E existen tamén, aqueles capaces de producir enfermidades, tanto humanas como animais, que serán o obxecto de estudo desta materia.

A presente Unidade Didáctica é a primeira do programa da materia, encadrada no Bloque I, que abarca os aspectos fundamentais das Interaccións Microorganismo-Hospedeiro, e debe establecer os fundamentos básicos da patoxenicidade bacteriana necesarios para a comprensión do resto dos contidos da materia. A súa duración estímase en 2 horas de docencia expositiva.

XUSTIFICACIÓN

Entre as competencias que deben alcanzar os alumnos de Bioloxía inclúese que coñezan as principais enfermidades de etioloxía microbiana que afectan ao ser humano e comprendan as súas causas. Só unha pequena parte dos microorganismos que se coñecen son capaces de establecer relacións hospedeiro-parasito estreitas e, normalmente, inocuas co ser humano. Destes, só uns poucos poden provocar enfermidades no home e nos animais, normalmente logo de invadir e lesionar ao hospedeiro. Esta idea foi moi ben recollida por Lewis Thomas, quen dixo que «A patoxenicidade non é a regra. De feito, prodúcese con tan pouca frecuencia e concirne a un grupo tan reducido de especies, tendo en conta a enorme poboación bacteriana que ten a Terra, que resulta insólita. A enfermidade adoita desenvolverse como consecuencia de “negociacións” pouco concluíntes para o establecemento dunha relación simbiótica, un paso máis aló da fronteira entre simbiose e parasitismo, dado por un ou outro organismo; en definitiva, unha interpretación biolóxica errónea das barreiras naturais».

Ademais, os fundamentos microbiolóxicos da patoxenicidade serán cruciais para os estudantes de Bioloxía con interese no campo da saúde, completando esta orientación con outras materias como Parasitoloxía, Viroloxía e Bioquímica Clínica.

OBXECTIVOS

A materia **Microbioloxía Clínica** pretende dar unha visión dos microorganismos como axentes causais de enfermidades e dos principais métodos de diagnóstico e control das mesmas. Entre os obxectivos xerais encóntranse:

- Entender os mecanismos xerais da patoxenicidade microbiana.
- Coñecer os métodos principais de control do crecemento microbiano.
- Coñecer as principais metodoloxías de diagnóstico das principais enfermidades infecciosas.
- Recoñecer as principais manifestacións clínicas dalgunhas das enfermidades bacterianas.

Estes obxectivos globais concrétanse nos seguintes obxectivos específicos nesta unidade didáctica:

- Coñecer o que é un simbiote e estudar a súa relación co hospedador.
- Concibir a enfermidade infecciosa como o resultado dun desequilibrio de forzas entre a bacteria patóxena e o hospedeiro.
- Estudar as etapas obrigatorias para o establecemento do proceso infeccioso de orixe bacteriana.

METODOLOXIA DOCENTE

Nas **Clases Presenciais** expoñeranse os contidos apoiados por diapositivas. No desenvolvemento da unidade tentarase que o alumno reflexione sobre as ideas principais. En primeiro lugar, indícarase un esquema dos distintos contidos que se van presentar, expoñeranse os obxectivos perseguidos na UD, para pasar a continuación a desenvolver de xeito ordenado os diferentes contidos e concluír cunha síntese final.

O alumno tamén conta co reforzo da **aula virtual** na que non só dispón do material didáctico empregado nas clases expositivas, senón tamén de material adicional. Proponse probas de autoavaliación para o control da comprensión da materia. A ferramenta Foro-Titorías pretende que os alumnos expresen as súas dúbidas e que estas sexan respondidas no posible polos seus compañeiros, sempre coa supervisión da profesora.

Esta materia tamén conta coa realización de **Prácticas de Laboratorio** obrigatorias, que tentan desenvolver as destrezas necesarias para a manipulación das bacterias, do material estéril e das técnicas de traballo aséptico.

1.-Relación entre hospedeiro e parasito

Aínda que a maioría das bacterias viven libremente na natureza –augas ou chan–, resulta interesante destacar que moitas se adaptaron a vivir noutro ser vivo de maior tamaño e complexidade, chamado hóspepe ou hospedeiro. Este proceso de simbiose (vida conxunta) pode ser beneficioso ou prexudicial para os simbiotes. Cando a convivencia reporta beneficio mutuo, a relación denomínase mutualismo; e se só reporta beneficio a un sen prexuízo para o outro, fábase de comensalismo. Pero se un simbiote dana ou vive a expensas doutro organismo, denomínase organismo parasitario e a relación, parasitismo. Nesta relación, o corpo do hospedeiro pódese considerar como un microambiente que protexe e mantén o crecemento e a multiplicación do parasito.

Considéranse dúas formas xerais de parasitismo: ectoparasitismo, se o parasito vive na superficie do hospedeiro, e endoparasitismo, se vive dentro do hospedeiro. O hospedeiro onde o parasito alcanza a madurez sexual ou se reproduce denomínase hospedeiro final; o que serve de ambiente temporal, hospedeiro intermedio; o que serve de vehículo para chegar ata o hospedeiro final, denomínase hospedeiro de transferencia; e o infectado por un parasito, que pode afectar tamén a outros seres humanos, chámase hospedeiro reservorio.

A relación que se establece entre hospedeiro e parasito sempre é dinámica. Cando un microorganismo crece e multiplícase dentro do hospedeiro, dise que este ten unha infección, pero a súa natureza pode variar amplamente en relación coa gravidade, a localización e o número de microorganismos que participan no proceso.

Unha infección pode ter, ou non, como resultado unha enfermidade manifesta. Unha enfermidade *infecciosa* é calquera desviación da saúde, pola que parte ou a totalidade do hospedeiro non é capaz de realizar as súas funcións normais debido á presenza dun microorganismo parasitario ou os seus produtos. Todo organismo que produce unha enfermidade deste tipo é un patóxeno (do grego *patho*: enfermidade; e *gennan*: producir). A patoxenicidade defínese como a capacidade para producir dano; a virulencia (do latín *virulentia*, de virus, veneno) é o grao de patoxenicidade. Un patóxeno primario é calquera organismo que causa enfermidade nun hospedeiro san por interacción directa. Pola contra, un patóxeno oportunista é un organismo que pode ter vida independente ou formar parte da microbiota normal do hospedeiro, pero pode resultar patóxeno baixo certas condicións, tales como estados de inmunosupresión. Actualmente, considérase que todos os microorganismos son **potencialmente** patóxenos.

Ás veces, un microorganismo infeccioso pode entrar nun estado latente no que nin se multiplica nin se disemina, nin o hospedeiro manifesta síntomas de enfermidade. Un exemplo de latencia intermitente é a do herpesvirus labial: logo dunha infección inicial, os síntomas diminúen. Con todo, o virus permanece no tecido nervioso local, podendo activarse semanas ou anos despois por diversos factores, como a tensión ou a luz

solar. Durante a latencia, o organismo persiste, pero permanece inactivo durante longos períodos de tempo.

As consecuencias da maioría das relacións entre un hospedeiro e parasito dependen de:

- Número de microorganismos invasores.
- Virulencia do microorganismo.
- Defensas do hospedeiro ou grao de resistencia.

Normalmente, canto maior sexa o número de microorganismos patóxenos dentro dun hospedeiro determinado, maior será a probabilidade de que se desenvolva a enfermidade. Con todo, algúns microorganismos poden causar enfermidade se son poucos pero moi virulentos ou se a resistencia do hospedeiro atópase minguada. Neste caso, ata a súa propia microbiota normal pode orixinar a enfermidade. Este tipo de enfermidade recibe o nome de endóxena, porque o axente causal procede orixinalmente do propio hospedeiro.

A virulencia depende de tres factores: invasividade, infectividade e potencial patoxénico.

A **invasividade** é a capacidade do microorganismo de estenderse cara a tecidos adxacentes. A **infectividade** é a capacidade do microorganismo para iniciar unha infección local. O **potencial patoxénico** indica o grao de dano producido polo axente patóxeno, destacando a toxixenicidade, é dicir, a capacidade para producir toxinas, que son sustancias químicas que lesionan ao hospedeiro. A virulencia mídese experimentalmente mediante a Dose Letal 50 (DL₅₀) e a Dose Infectiva 50 (DI₅₀), que indican o número de microorganismos que matarán ou infectarán, respectivamente, o 50% dun grupo experimental de hospedeiros nun período de tempo determinado. Unha enfermidade tamén pode producirse por causas diferentes á produción de toxinas. Ás veces, un hospedeiro inducirá respostas inmunitarias esaxeradas logo dunha segunda exposición ou exposición crónica a un antíxeno microbiano. Estas reaccións de hipersensibilidade danan ao hospedeiro aínda que o axente patóxeno non produza toxinas. A tuberculose é un bo exemplo de como as reaccións de hipersensibilidade poden orixinar unha enfermidade. Algunhas enfermidades poden deberse tamén a respostas autoinmunitarias. Por exemplo, un virus ou unha bacteria pode estimular o sistema inmune para que ataque os tecidos do hospedeiro porque transporta antíxenos que recordan aos do hospedeiro, fenómeno coñecido como mimetismo molecular.

2.-Definición de reservorio

Todas as bacterias patóxenas deben de ter, polo menos, un reservorio, é dicir, un lugar para vivir antes e logo da infección. Os reservorios máis comúns para os patóxenos humanos son o propio home, os animais e o ambiente e cada un deles contribúe ao mantemento do ciclo da enfermidade infecciosa.

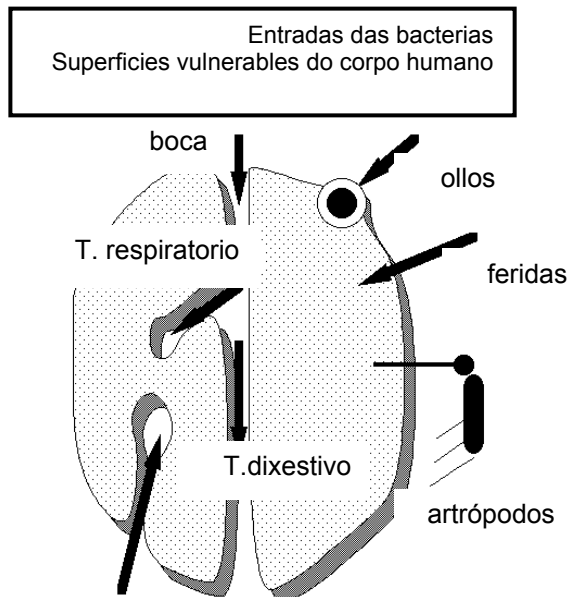
3.-Transporte da bacteria patóxena ata o hospedeiro

Unha característica esencial no desenvolvemento dunha enfermidade infecciosa é o transporte inicial da bacteria patóxena ao hospedeiro. A vía máis clara é por contacto directo: de hospedeiro a hospedeiro (tose, espirros, contacto corporal). As bacterias tamén se transmiten indirectamente por diversas vías. Os hospedeiros infectados eliminan as bacterias ao ambiente que as rodea. Unha vez alí, as bacterias poden depositarse en diversas superficies, dende onde poden volver quedar suspendidos no aire ou transmitirse máis tarde indirectamente a un hospedeiro. A terra, a auga e os alimentos son vehículos indirectos que albergan e transmiten as bacterias aos hospedeiros. Os vectores e os fómites (obxectos inanimados que albergan e transmiten os axentes patóxenos) participan tamén na diseminación das bacterias.

4.-Etapas da infección bacteriana

4.1.-Colonización

Aínda que algúns microorganismos entran directamente no hospedeiro a través dun axente vector ou por unha lesión traumática, a maioría das infeccións comezan nas membranas mucosas dos tractos respiratorio, gastrointestinal e uroxenital, que se achán protexidos por mucus e outros microorganismos comensais que constitúen a microbiota normal do corpo humano.



Tracto xenitourinario

4.1.1. Mucosas

Moitas bacterias e virus poden penetrar no corpo atravesando as mucosas que revisten o tracto respiratorio, gastrointestinal e xenitourinario, ou a conxuntiva, a delicada mucosa que cobre o globo ocular e reviste as pálpebras. A maioría dos patóxenos entran a través das mucosas do tracto gastrointestinal ou respiratorio. O tracto respiratorio ofrece a vía de máis fácil acceso e máis frecuentemente utilizada polos microorganismos. Os microbios inhálense pola boca e nariz nas partículas de po ou nas pingas de humidade. Algunhas enfermidades que se contraen polo tracto respiratorio

son o arrefriado común, as pneumonías, a tuberculose, a gripe e o sarampelo. Os microorganismos presentes nos alimentos e a auga poden acceder ao tracto gastrointestinal. Levar os dedos contaminados á boca é outra forma de facilitar a súa entrada. A maioría dos microbios que entran por estas vías son destruídos polo ácido clorhídrico e os enzimas do estómago, ou pola bile e os enzimas do intestino delgado. Aqueles que sobreviven poden provocar enfermidades como poliomielite, hepatite A, febre tifoidea, disentería bacilar (shixelose) e cólera. Estes patóxenos elimínanse polas feces e poden ser transmitidos a outros hospedeiros a través da auga, os alimentos ou os dedos contaminados. Un patóxeno importante de bacteriano capaz de penetrar a través da mucosa do tracto xenitourinario é *Treponema pallidum*, o axente causal da sífilis.

4.1.2. Pel

Aínda que a maioría dos microorganismos non poden atravesar a pel intacta, esta barreira é ás veces vulnerable. Algúns microbios logran o acceso ao organismo a través de aberturas da pel, tales como os folículos pilosos e os condutos sudoríparos.

4.1.3. Vía parenteral

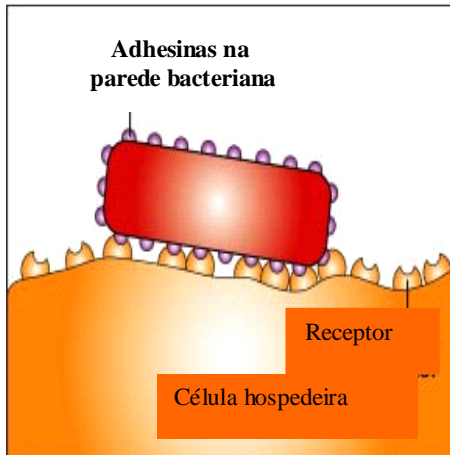
Outros microorganismos conseguen acceder ao corpo cando son depositados directamente nos tecidos, baixo a pel ou as mucosas ao perforarse ou lesionarse estas barreiras. Esta ruta coñécese como vía parenteral. As picadas, inxeccións, mordeduras, cortes, feridas, cirurxía e gretas resultantes de inflamación ou desecación, poden establecer unha vía de acceso parenteral.

4.1.4. Vía preferente de entrada

Moitos patóxenos teñen unha vía de entrada preferente cuxo uso é un prerequisite para que sexan capaces de causar enfermidade. Se acceden ao corpo por outra vía, a enfermidade pode non producirse. Por exemplo, a bacteria causante da febre tifoidea, *Salmonella typhi*, produce todos os signos e síntomas da enfermidade ao ser inxerida (ruta preferente). Pero se as mesmas bacterias son inoculadas na pel non ocorre ningunha reacción, ou tan só unha lixeira inflamación. Os estreptococos que son inhalados (ruta preferente) poden provocar pneumonía, pero os que son inxeridos xeralmente non producen síntomas. Algúns patóxenos, como a bacteria causante da peste, poden iniciar a enfermidade dende máis dunha ruta de entrada.

Para levar a cabo a colonización, os microorganismos non só teñen que vencer os mecanismos locais de defensa promovidos polo hospedeiro

(enzimas, anticorpos, etc.), senón que tamén deben competir cos microorganismos comensais residentes na mucosa. Para iso, case todos os patóxenos posúen determinados mecanismos que facilitan a súa unión aos tecidos do hospedeiro.



<http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos>

Para a maior parte dos patóxenos, a adherencia é un paso previo necesario para a patoxenicidade (dende logo, os microorganismos non patóxenos tamén teñen estruturas para a súa adhesión). A adhesión entre o patóxeno e o hospedeiro ten lugar por medio de moléculas de superficie do patóxeno, chamadas adhesinas, que se unen a receptores superficiais complementarios que existen nas células do hospedeiro. A presenza ou ausencia de receptores celulares complementarios nos diversos

tecidos do hospedeiro determina qué tecidos son colonizados. As adhesinas poden estar situadas no glicocálix microbiano ou noutras estruturas superficiais, como as fimbrias. A maior parte das adhesinas son glicoproteínas ou lipoproteínas, mentres que os receptores das células do hospedeiro son xeralmente azucres, como a manosa. As adhesinas de diferentes cepas da mesma especie do patóxeno poden variar na súa estrutura. Diferentes tipos de células do mesmo hospedeiro poden ter distintos receptores con estruturas diferentes. Se se logran alterar as adhesinas, os receptores ou ambos, para bloquear a adhesión, poderíase previr ou controlar a infección .

As bacterias patóxenas, e moitas non patóxenas, adhírense cun elevado grao de especificidade a determinados tecidos. Os factores de adhesión, denominados adhesinas, son unha causa desta especificidade: son moléculas ou estruturas especializadas que se localizan sobre a superficie das células bacterianas e que se unen a receptores complementarios na superficie da célula hospedeiro.

No entanto, aínda tendo superado estes obstáculos, os que son capaces de unirse poden ser eliminados por descamación das células epiteliais colonizadas; os microorganismos patóxenos que logran con éxito a instauración son aqueles que, ademais, van colonizando as novas superficies a medida que se van descamando as anteriores e, eventualmente, penetran a barreira das células epiteliais por invasión, xa sexa polo propio organismo vivo ou pola acción das súas toxinas.

Táboa 1. Factores de adhesión

Factor de adhesión	Descrición
Ácidos teicoicos e lipoteicoicos	Compoñentes da parede celular de Gram (+).
Capa S	Capa máis externa de estrutura regular das envolturas celulares dalgunhas arqueobacterias e eubacterias, que poden promover a adhesión a superficie.
Exopolisacárido (Slime)	Capa de exopolisacárido bacteriano que é menos compacto ca cápsula.
Fimbrias	Estruturas filamentosas que permiten a fixación a outras bacterias ou a superficies sólidas.
Glicocálix ou cápsula	Capa de fibras de exopolisacáridos cunha marxe definida, que rodea a moitas células; inhibe a fagocitose e facilita a adhesión.
Pili	Estruturas filamentosas que unen aos procariotas durante a transferencia de material xenético.

4.2. Penetración nos tecidos

A entrada nas células e tecidos hospedeiros é unha estratexia especializada que empregan moitas bacterias para sobrevivir e multiplicarse.

Moitas bacterias carecen de capacidade de penetración, é dicir, non precisan atravesar o epitelio para expresar a súa acción patóxena. Algunhas bacterias poden multiplicarse na superficie do epitelio e producir unha exotoxina soluble que, absorbida pola mucosa, causa a enfermidade, que pode ter un efecto local (*Vibrio cholerae*) ou xeral (*Corynebacterium diphtheriae*).

Outros patóxenos a miúdo penetran no epitelio do hospedeiro, logo de fixarse á superficie epitelial, por mecanismos pasivos non relacionados coa propia bacteria: pequenas gretas, lesións ou úlceras que permitan a entrada inicial; feridas, abrasións ou queimaduras na superficie da pel; vectores artrópodos que causan feridas mentres se alimentan do sangue do hospedeiro. Unha vez dentro da membrana mucosa, a bacteria patóxena pode penetrar tecidos máis profundos e continuar diseminándose polo corpo do hospedeiro grazas á produción de enzimas que actúan como factores de virulencia que facilitan a súa expansión.

Táboa 2. Vía de entrada dalgunhas bacterias

Vía de entrada	Axente etiolóxico	Enfermidade	Período incubación
Tracto respiratorio	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria	2-5 días
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meninxite	1-7 días
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Neumonía neumocócica	Variable
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose	Variable
	<i>Bordetella pertussis</i>	Tose ferina	10-20 días
T.gastrointestinal	<i>Shigella spp.</i>	Disentería bacilar (shixelose)	1-2 días
	<i>Vibrio cholera</i>	Cólera	1-3 días
	<i>Salmonella spp.</i>	Salmonelose	7-22 h
	<i>Salmonella typhi</i>	Febre tifoidea	5-14 días
	<i>Salmonella paratyphi</i>	Febre paratifoidea	7-24 días
T.xenitourinario	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrea	3-8 días
	<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis	9-90 días
Pel ou ruta parenteral	<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrena gaseosa	1-5 días
	<i>Clostridium tetani</i>	Tétano	3-21 días
	<i>Leptospira interrogans</i>	Leptospirose	2-20 días

4.3. Multiplicación nos tecidos

Unha vez que as bacterias atravesaron a barreira epitelial, han de multiplicarse e establecerse nos tecidos para alcanzar o número crítico que lles permita iniciar a infección, invadir o organismo e desenvolver a súa acción patóxena. Para iso, deben obter do organismo todos os elementos nutritivos necesarios para o seu crecemento e reprodución (nutrientes, pH, temperatura, potencial rédox). As zonas do corpo que ofrezan as mellores condicións albergarán o axente patóxeno; moitos son intracelulares e chegaron a desenvolver mecanismos moi sofisticados de captación de nutrientes das células hospedeiras.

Se só uns poucos microbios penetran no organismo é probable que sexan facilmente controlados polas defensas do hospedeiro. Pola contra, se un gran número de microbios consegue entrar é entón probable que se desenvolva a enfermidade. Así a probabilidade de sufrir unha enfermidade aumenta co número de patóxenos. A virulencia dun microbio, ou a potencia das súas toxinas, exprésase a miúdo como LD₅₀ (dose letal), o número de microbios que producen a morte o 50% dos animais de experimentación inoculados en condicións normalizadas. A dose necesaria para producir unha infección demostrable no 50% dos animais chámase ID₅₀ (dose infecciosa).

4.4. Capacidade lesional

As alteracións celulares e tisulares provocadas polas bacterias patóxenas poden ser producidas por acción directa, mediante a produción de toxinas, ou por acción indirecta, como consecuencia dun proceso inflamatorio ou inmunolóxico. Aínda que algúns patóxenos poden danar a superficie dos tecidos, a maioría deles deben penetrar nos tecidos para causar enfermidade. Consideraremos a continuación varios factores que contribúen á capacidade dos microorganismos para invadir e danar ao hospedeiro.

4.4.1. Cápsulas

Algunhas bacterias posúen un glicocálix que forma unha cápsula ao redor da súa parede celular (Figura 1); esta propiedade incrementa a virulencia desas especies. As cápsulas facilitan a resistencia ás defensas do hospedeiro ao impedir a fagocitose, un proceso polo que certas células do corpo engloban e destrúen microbios. A composición química da cápsula dificulta que a célula fagocitaria adhírase á bacteria. Con todo, o corpo humano é capaz de producir anticorpos contra a cápsula e cando estes se unen a ela, as bacterias capsuladas son facilmente destruídas por fagocitose.

Unha bacteria que debe a súa virulencia á presenza dunha cápsula de polisacárido é *Streptococcus pneumoniae*, o axente causal da pneumonía. Algunhas cepas deste microorganismo posúen cápsula e outras non. As cepas capsuladas son virulentas mentres que as que non a posúen son avirulentas porque son susceptibles á fagocitose.

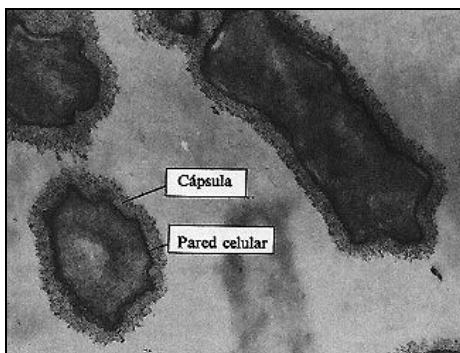


Figura 1. Cápsula bacteriana. Microscopía electrónica dun corte fino das células dunha cepa capsulada de *Klebsiella aerogenes* (23.000x). A cápsula aparece como unha grosa capa gris por fóra da parede celular, máis escura. As cápsulas xogan un papel importante na resistencia dalgunhas bacterias patóxenas.

Outras bacterias que producen unha cápsula implicada na súa virulencia son *Klebsiella pneumoniae*, un dos axentes causais da pneumonía bacteriana; *Haemophilus influenzae*, causante de pneumonía e meninxite en nenos; *Bacillus anthracis*, que produce o carbunco. Hai que subliñar, con todo, que as cápsulas non son o único atributo de virulencia.

Moitas bacterias non patóxenas producen cápsula e a virulencia dalgúns patóxenos non está relacionada coa presenza de cápsula.

4.4.2. Compoñentes da parede celular

A parede celular de certas bacterias conteñen sustancias químicas que contribúen á súa virulencia. Por exemplo, *Streptococcus pyogenes* contén unha proteína resistente á calor e a ácidos, chamada proteína M. Esta proteína atópase tanto sobre as fimbrias como na superficie celular e facilita a adhesión de *S. pyogenes* ás células epiteliares do hospedeiro e axúdalle a resistir a fagocitose polos leucocitos. A proteína M, xa que logo, incrementa a virulencia do microorganismo. A inmunidade fronte a *S. pyogenes* depende da produción por parte do hospedeiro de anticorpos específicos para a proteína M. Os ácidos micólicos que forman parte da parede celular de *Mycobacterium tuberculosis* tamén aumentan a súa virulencia ao conferirle resistencia á fagocitose. De feito *M. tuberculosis* pode ata multiplicarse no interior dos fagocitos.

4.4.3. Enzimas

A virulencia dalgunhas bacterias parece verse incrementada pola produción de enzimas extracelulares (exoenzimas) e outras sustancias relacionadas. Estes produtos teñen, entre outras propiedades, a capacidade de destruír células, disolver materiais intercelulares e provocar a formación ou disolución de coágulos sanguíneos.

Outras sustancias producidas por algunhas bacterias, as **leucocidinas**, teñen a capacidade de destruír neutrófilos, un tipo de glóbulos brancos (leucocitos) que son moi activos na fagocitose. As leucocidinas actúan tamén contra os macrófagos, células fagocitarias presentes nos tecidos. Entre as bacterias que secretan leucocidinas atópanse os estafilococos e os estreptococos. As leucocidinas producidas por estreptococos producen degradación dos lisosomas dos leucocitos e, xa que logo, causan a morte dos glóbulos brancos. Os enzimas hidrolíticos liberados dos lisosomas leucocitarios poden danar outras estruturas celulares e así aumentar as lesións producidas polos estreptococos. Esta destrución dos glóbulos brancos do sangue diminúe a capacidade de resistencia do hospedeiro.

As **hemolisinas** son outro grupo de enzimas producidos por bacterias que poderían contribuír á súa virulencia. As hemolisinas provocan a lise dos glóbulos vermellos. As bacterias producen diversas hemolisinas que se diferencian pola clase de glóbulos vermellos que lisan (humanos, de cordeiro, de coello, etc.) e o tipo de lise que provocan. Importantes produtores de hemolisinas son os estafilococos, estreptococos e *Clostridium perfringens*, o axente etiolóxico máis común da gangrena gasosa.

As **coaguladas** son enzimas bacterianas que coagulan o fibrinóxeno do sangue. O fibrinóxeno, unha proteína plasmática producida polo fígado, é convertida pola coagulasa en fibrina, as fibras que forman o armazón do coágulo sanguíneo. O coágulo de fibrina provocado pola

coagulasa pode protexer ás bacterias da fagocitose e illalas doutras defensas do hospedeiro. A coagulasa é producida por algúns membros do xénero *Staphylococcus* e podería estar involucrada nos procesos de enquistamento dos forúnculos producidos por estafilococos. Con todo, algúns estafilococos non produtores de coagulasa son virulentos. A cápsula, e non a coagulasa, pode ser o factor máis importante na virulencia destas bacterias.

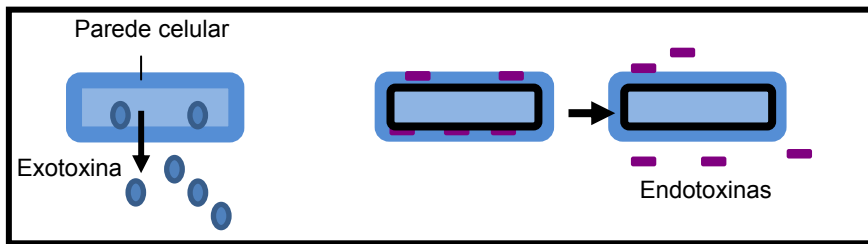
As **quinasas** bacterianas son outro grupo de enzimas que poden contribuír á virulencia. Rompendo a fibrina disolven os coágulos formados polo organismo para illar a infección. Unha das quinasas mellor coñecida é a estreptoquinasa (fibrinolisin), producida por estreptococos, como *Streptococcus pyogenes*. Outra é a estafiloquinasa producida por estafilococos, como *Staphylococcus aureus*. A estreptoquinasa usouse con éxito para disolver algúns tipos de coágulos sanguíneos, inxectándoa directamente no sangue en casos de ataques cardíacos debidos á obstrución de arterias coronarias.

A **hialuronidasa** é aínda outro enzima segregado por certas bacterias, como os estreptococos, e posiblemente relacionada coa virulencia microbiana. Disolve o ácido hialurónico, un polisacárido que mantén unidas certas células do organismo, en particular as do tecido conectivo. Crese que esta acción disolvente está implicada no ennegrecemento das feridas infectadas e axuda á diseminación do microorganismo dende o punto de infección. A hialuronidasa é producida tamén por algúns clostridios que causan gangrena gasosa. Para uso terapéutico, este enzima pode mesturarse con fármacos para facilitar o seu diseminación a través dos tecidos. A **colaxenasa**, producida por varias especies de *Clostridium*, tamén facilita a extensión da gangrena gasosa rompendo o coláxeno, proteína que forma o tecido conectivo dos músculos e outros tecidos e órganos.

Otras sustancias bacterianas que se cre contribúen á virulencia son os factores necrotizantes, que causan a morte das células do corpo; os factores hipotermizantes, que diminúen a temperatura corporal; a DNasa e estreptodornasa, que melloran a mobilidade bacteriana ao reducir a viscosidade do pus; a lecitinasa, que destrúe as membranas citoplasmáticas, especialmente a dos glóbulos vermellos, e as proteasas, que degradan proteínas, especialmente do tecido muscular.

4.4.4. Toxinas

As toxinas (do latín *toxicum*, veneno) son sustancias, a miúdo un produto metabólico do microorganismo, que alteran o metabolismo normal da célula con efectos prexudiciais para o hospedeiro. O termo **toxemia** refírese ao estado causado pola presenza de toxinas no sangue do hospedeiro. As toxinas producidas polas bacterias clasifícanse en: **exotoxinas e endotoxinas**.



Táboa 3. Características de exotoxinas e endotoxinas

Características	EXOTOXINAS	ENDOTOXINAS
Composición química	Proteína. Modelo AB.	LPS de membrana externa. Lípido A tóxico.
Enfermidades	Botulismo, difteria, tétano...	Infeccións por Gram(-): meningococcemias, sepsis...
Efecto no hóspede	Moi variable entre diferentes toxinas.	Similar en todas as endotoxinas.
Febre	No adoitan inducir febre.	Altamente piroxénicas.
Características xenéticas	Frecuentemente codificadas por xenes extracromosómicos situados en plásmidos.	Codificadas por xenes cromosómicos.
Estabilidade térmica	Termosensibles, inactivación a 60-80°C.	Termoestables.
Resposta inmune	Altamente antixénicas: as antitoxinas confiren inmunidade ao hóspede. Convertibles en toxoides.	Pouco inmunoxénicas. No poden converterse en toxoides.
Localización	Normalmente, produtos exocelulares.	Estruturalmente ligadas a membrana externa da parede celular de Gram negativos.
Produción	Bacterias Gram (+) Gram (-).	Bacterias Gram (-).
Toxicidade	Altamente tóxicas e fatais en cantidades moi pequenas (<ug).	Toxicidade moderada.

4.4.4.1. Exotoxinas

Son proteínas (a miúdo, enzimas) solubles, termolábiles, que a bacteria libera á súa contorna próxima durante o crecemento. Caracterízanse por:

- Ser sintetizadas por bacterias que posúen plásmidos ou profagos que transportan os xenes codificadores da exotoxina.
- Ser termolábiles, inactivándose entre 60°C e 80°C.
- Atoparse entre as sustancias máis letais coñecidas (son tóxicas en doses moi pequenas de $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal). Por exemplo, 1 mg da toxina botulínica é suficiente para matar un millón de cobaias.
- Asociarse a enfermidades concretas e posuír mecanismos de acción específicos.
- Ser moi inmunóxenas e estimular a produción de anticorpos neutralizantes. O organismo do hospedeiro produce anticorpos, chamados antitoxinas, que lles confiren inmunidade fronte ás exotoxinas. Cando estas se inactivan pola calor, formaldehido, iodo ou outras sustancias químicas, xa non causan enfermidade pero aínda son capaces de estimular a produción de antitoxinas. Estas exotoxinas alteradas chámanse toxoides. Cando os toxoides se inxectan no corpo estimulan a produción de antitoxinas e así pódese conseguir inmunidade fronte á enfermidade correspondente. A difteria e o tétano son enfermidades comúns que poden previrse vacinando con toxoides.
- Ser incapaces de inducir directamente febre no hospedeiro.
- A miúdo, reciben o nome da enfermidade que producen (ex. Toxina diftérica).

Estruturalmente, a maioría das exotoxinas adáptanse a un modelo AB. Componse dunha subunidade ou fragmento encimático A que é responsable do efecto tóxico unha vez dentro da célula hospedeiro; e dunha subunidade ou fragmento B, de unión. As subunidades A illadas son enzimaticamente activas e carecen de capacidade de unión e entrada á célula, mentres que as subunidades B illadas únense ás células diana, pero non son tóxicas nin bioloxicamente activas. A subunidade B interacciona con receptores específicos na célula ou tecido diana, como os gangliósidos GM1 para a toxina do cólera, GT1 e/ou GD1 para a toxina do tétanos e GD1 para a toxina botulínica.

(<http://www.dgepi.salud.gob.mx/infoepi/manuales/Man1-Colera/lmg-man1/Image40.gif>)

Propuxéronse varios mecanismos para explicar a entrada das subunidades A nas células diana. Segundo un deles, a subunidade B introdúcese na membrana plasmática e crea un poro polo que penetra a subunidade A. Segundo outro mecanismo, a entrada é por endocitose mediada por un receptor.

O modelo de mecanismo de acción dunha toxina AB é a **toxina diftérica**. Esta toxina é unha proteína cun peso molecular de case 62.000 daltons. Únese aos receptores da superficie celular polo fragmento B e pasa ao interior da célula grazas á formación dunha vesícula cuberta de clatrina.

A continuación, a toxina atravesada a membrana da vesícula e escíndese en dous partes, unha das cales, o fragmento A, escapa ao citoplasma. Este fragmento é un encima que cataliza a adición dun grupo ADP-ribosa ao factor de elongación eucariótico EF2, que facilita a translocación durante a síntese de proteínas. O substrato desta reacción é o coenzima NAD^+ .



A proteína EF2 modificada non pode participar no ciclo de elongación da síntese de proteínas e a célula morre porque xa non pode sintetizar proteínas.

Dise que a maioría das exotoxinas son ecoloxicamente significativas, é dicir, adoitan afectar a un sitio específico no hospedeiro. As exotoxinas agrúpanse en tres clases principais atendendo ao seu mecanismo de acción: (1) **citotoxinas**, que matan ás células do hospedeiro ou alteran as súas funcións; (2) **neurotoxinas**, que interfíren coa transmisión normal dos impulsos nerviosos e (3) **enterotoxinas**, que afectan ás células que revisten o tracto gastrointestinal. Estas teñen un efecto directo sobre a mucosa intestinal e provocan unha secreción líquida abundante. A enterotoxina clásica, o coleráxeno (*Vibrio cholerae*) é tamén unha toxina AB, cuxa subunidade B está formada por 5 péptidos dispostos en forma de anel ao redor da subunidade A. O fragmento B fíxase directamente á membrana plasmática da célula epitelial e logo insírese a subunidade A, máis pequena, na célula. A subunidade A activa a adenilato ciclase tisular, aumentando as concentracións de AMP cíclico intestinal, o cal provoca a saída de grandes concentracións de auga e electrólitos das células intestinais cara á luz intestinal. Os xenes que determinan esta enterotoxigenicidade residen no propio cromosoma bacteriano.

Os mecanismos de lesión no hospedeiro por acción das exotoxinas, poden resumirse en tres:

—Trátase de exotoxinas producidas por bacterias que crecen sobre os alimentos. Cando o alimento é consumido, tamén se consome a exotoxina preformada. O exemplo clásico é *Staphylococcus aureus* produtor de enterotoxinas.

—As bacterias poden colonizar unha superficie mucosa pero carecen de poder invasor. A toxina produce un efecto local (exemplo, toxina colérica) ou pode entrar no torrente sanguíneo e distribúese a sitios distantes onde pode causar enfermidade (exemplo, toxina diftérica).

—No caso de bacterias que colonizan feridas ou abscesos, a exotoxina causa dano local do tecido ou destrúe os fagocitos que entran na área infectada. Unha enfermidade deste tipo é a gangrena gasosa producida por *Clostridium perfringens*.

Vexamos algunhas das toxinas de maior interese:

Toxina botulínica. A toxina botulínica, producida por *Clostridium botulinum*, non é unha exotoxina típica xa que se almacena na célula e non se libera ao medio ata que ten lugar a morte da bacteria. É unha neurotoxina que actúa sobre a unión neuromuscular (a unión entre a célula nerviosa e a muscular) e bloquea a transmisión dos impulsos nerviosos que van dos nervios aos músculos. A toxina actúa uníndose á célula nerviosa e

inhibindo a liberación dun neurotransmisor chamado acetilcolina. Como resultado prodúcese unha parálise con falta de ton muscular (parálise flácida). *Clostridium botulinum* produce oito tipos distintos de toxina botulínica, cada unha de distinta potencia.

Toxina tetánica. *Clostridium tetani* produce a neurotoxina tetánica coñecida tamén como tetanospasmina. Esta toxina alcanza o sistema nervioso central e únese ás células nerviosas que controlan a contracción de varios músculos esqueléticos. Normalmente estas células nerviosas envían impulsos inhibitorios que impiden as contraccións ao azar e finalizan as contraccións completas. A unión da tetanospasmina bloquea os impulsos nerviosos que inhiben ao músculo esquelético mentres se está contraendo o músculo antagonista. O resultado son contraccións musculares incontroladas que producen as convulsións (contraccións espasmódicas) características do tétano.

Enterotoxina colérica. *Vibrio cholerae* produce unha enterotoxina chamada coleráxeno. Como a toxina diftérica, está formada por dúas polipéptidos, A (activo) e B (de unión). O compoñente B únese á membrana citoplasmática das células epiteliais que revisten o intestino delgado e o compoñente A induce a formación do AMP cíclico a partir de ATP no citoplasma. Como resultado, a célula epitelial libera grandes cantidades de auga e electrólitos (ións). Altranse as contraccións normais producíndose unha diarrea grave que pode ir acompañada de vómitos. Algunhas cepas de *E. coli* producen unha toxina termolábil (chamada así porque é máis sensible á calor que a maioría das toxinas), que ten un mecanismo de acción idéntico ao da toxina colérica.

Toxinas eritroxénicas. *Streptococcus pyogenes* posúe os xenes necesarios para sintetizar tres tipos de citotoxinas, que se designan A, B e C. Estas toxinas eritroxénicas lesionan os capilares sanguíneos que hai baixo a pel producindo un exantema cutáneo. A escarlatina, causada por *S. pyogenes*, debe o seu nome a este exantema vermello característico.

Enterotoxinas estafilocócicas. *Staphylococcus aureus* produce unha enterotoxina que afecta ao intestino cos mesmos resultados ca a toxina colérica. Algunhas cepas de *S. aureus* tamén producen unha exotoxina que causa os síntomas da síndrome do choque tóxico.

Táboa 4. Enfermidades producidas por exotoxinas

Enfermidade	Bacteria	Mecanismo
Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>	A neurotoxina impide a transmisión dos impulsos nerviosos; orixina parálise flácida.
Tétano	<i>Clostridium tetani</i>	A neurotoxina impide a transmisión dos impulsos nerviosos que permiten a relaxación do músculo esquelético cando se contrae seu antagonista.
Gangrena gasosa e intoxicación alimentaria	<i>Clostridium perfringens</i> e outras especies de <i>Clostridium</i>	Unha exotoxina (citotoxina) causa a destrución masiva dos glóbulos vermellos (hemólises); outra exotoxina (enterotoxina) está implicada nas intoxicacións alimentarias e provoca diarrea.
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	A súa citotoxina inhibe a síntese de proteínas, especialmente nos nervios, corazón e células dos riles.
Síndrome da pel escaldada, intoxicacións alimentarias e síndrome do choque tóxico	<i>Staphylococcus aureus</i>	Unha exotoxina causa descamación da pel, outra exotoxina (enterotoxina) provoca diarrea e vómitos e unha terceira exotoxina produce síntomas propios da síndrome do choque tóxico.
Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	A toxina provoca forte diarrea.
Escarlatina	<i>Streptococcus pyogenes</i>	A citotoxina causa vasodilatación que dá lugar a un exantema característico.
Diarrea do viaxeiro	<i>Escherichia coli</i> enterotoxixénico	A enterotoxina provoca a secreción excesiva de ións e auga causando diarrea.

4.4.4.2. Endotoxinas

Formando parte da membrana externa da parede celular das bacterias Gram negativas, encóntrase o denominado lipopolisacárido (LPS), sendo na porción Lípido A onde reside a capacidade endotóxica. As endotoxinas son:

- Termoestables.
- Tóxicas só en doses elevadas (mg/kg).
- Pouco inmunoxénicas.
- Xeralmente similares entre si, a pesar da súa orixe diversa.
- Capaces de producir efectos sistémicos: febre, choque, coagulación intravascular diseminada, debilidade, diarrea, inflamación, hemorraxia intestinal e fibrinolise.

O LPS actúa indirectamente coa intervención dos sistemas e moléculas do propio hospedeiro. Por exemplo, as endotoxinas poden actuar sobre o Factor Hageman (factor XII de coagulación), que á súa vez activa catro sistemas humorais: da coagulación, do complemento, fibrinolítico e sistema cininóxeno. Son tamén potentes indutores de febre facendo que os macrófagos liberen piróxenos endóxenos, como a interleucina-1. Esta é conducida polo torrente sanguíneo ata o hipotálamo, o centro regulador de temperatura do cerebro. A IL-1 estimula ao hipotálamo para que libere uns lípidos chamados prostaglandinas, que reaxustan o termóstato do hipotálamo a unha temperatura máis elevada. O resultado é a aparición de febre. Tanto a aspirina como o paracetamol diminúen a febre ao inhibir a síntese de prostaglandinas.

As endotoxinas producen os seus efectos cando as bacterias gram-negativas morren e as súas paredes lisan liberando a endotoxina. Os antibióticos usados para tratar enfermidades causadas por bacterias gram-negativas poden lisar as células bacterianas, co que se liberan as endotoxinas e pode producirse un empeoramento inmediato dos síntomas, aínda que despois o efecto do antibiótico conduza á melloría. Todas as endotoxinas producen os mesmos signos e síntomas, independentemente da especie de microorganismo de que se trate, aínda que non no mesmo grao. A resposta do hospedeiro inclúe febre, debilidade, dor xeneralizada e nalgúns casos choque séptico, tamén chamado choque endotóxico. Este choque, como a febre, é debido á secreción de sustancias por parte dos macrófagos. A fagocitose das bacterias gram-negativas induce nos fagocitos a secreción dun polipéptido chamado factor de necroses tumoral (FNT). Esta sustancia únese a moitos tecidos corporais e altera o seu metabolismo de diversas formas. Un efecto do FNT é a lesión dos capilares sanguíneos; a súa permeabilidade aumenta e perden grandes cantidades de fluído. O resultado é unha caída da presión sanguínea que conduce ao choque. A baixa presión sanguínea produce grandes efectos sobre os riles, pulmóns e tracto gastrointestinal. O FNT altera tamén o metabolismo lipídico, incrementándose a concentración de glicosa en sangue (hiperglicemia). As endotoxinas non inducen a formación de antitoxinas eficaces. Prodúcese anticorpos pero non contrarrestan o efecto das toxinas.

5.-Evasión das defensas do hospedeiro

As bacterias, do mesmo xeito que os virus, deseñaron mecanismos para evadir as defensas do hospedeiro. Dado que para as bacterias non sería útil a morte do hóspede ou a súa propia morte, a súa estratexia de supervivencia é a protección contra as defensas do hóspede máis que a súa destrución. Entre estes mecanismos atópanse:

5.1. Evasión do sistema complemento

Para evadir o efecto bactericida do complemento, algunhas bacterias posúen cápsula, que evita a activación do complemento. Outras, como *Neisseria meningitidis*, xera resistencia ao soro. Estas bacterias modificaron os lipooligosacáridos da súa superficie para interferir coa correcta formación do complexo de ataque á membrana durante a ferverza do complemento. As formas virulentas do meningococo que posúen resistencia ao soro son capaces de estenderse a través do corpo do hospedador e causar unha enfermidade sistémica.

5.2. Resistencia á fagocitose

Antes de que unha célula fagocítica poida fagocitar unha bacteria debe contactar directamente coa superficie bacteriana. Algunhas bacterias, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, poden producir unha cápsula mucoide que evita que o fagocito contacte de forma eficaz coa bacteria. Noutros casos, as bacterias evaden a fagocitose producindo proteínas de superficie especializadas, como a Proteína M de *S. pyogenes*. A resistencia á fagocitose tamén pode deberse, como no caso de *Staphylococcus*, á produción de leucocidinas que destrúen os fagocitos.

5.3. Supervivencia dentro das células do hospedeiro

Algunhas bacterias como *Listeria*, *Shigella*, *Rickettsia*, desenvolveron a facultade de sobrevivir dentro dos neutrófilos, os monocitos e os macrófagos. Son moi virulentas, dado que son microorganismos impermeables a un dos principais mecanismos defensivos do hospedeiro. Un bo exemplo de bacteria que resiste a acción dos enzimas lisosomais é *Mycobacterium tuberculosis*, probablemente debido á composición da súa propia parede celular, moi rica en ácidos micólicos.

6.-Abandonando o hospedeiro

O último factor nun patóxeno eficaz é a súa habilidade para abandonar o hospedeiro e entrar nun novo hospedeiro ou nun reservorio. A menos que a bacteria consiga fuxir con éxito, o ciclo infeccioso será interrompido e o microorganismo non se perpetuará. Moitas bacterias empregan mecanismos pasivos de escape, abandonando ao hospedeiro nas feces, ouriños, aerosois, saliva ou células descamativas.

7.-Natureza clonal das bacterias patóxenas

O principal mecanismo que empregan as bacterias para intercambiar información xenética é a transferencia de elementos xenéticos extracromosómicos, plásmidos e fagos. Moitos xenes que codifican para factores de virulencia bacterianos atópanse en plásmidos ou fagos. Estes elementos xenéticos móbiles poden transferir factores de virulencia entre membros dunha mesma especie mediante transferencia horizontal de xenes. Algunhas veces, os elementos xenéticos son parte de fragmentos de DNA altamente móbiles (transposones) e hai unha recombinación entre o DNA extracromosómico e o cromosoma. Cando esta recombinación ocorre, os xenes que codifican os factores de virulencia pódense converter en cromosómicos.

Unha consecuencia importante da conservación destes xenes cromosómicos é que as bacterias son clonais. Algunhas bacterias patóxenas teñen só un ou uns poucos tipos clonais existindo no ambiente. Por exemplo, a bacteria que causa a febre tifoidea (*Salmonella typhi*) só ten dous tipos clonais, mentres que existen ao redor de 100 tipos clonais de *Haemophilus influenzae*, pero só un pequeno número está asociado coa pneumonía.

8.-Regulación dos factores de virulencia bacterianos

Algunhas bacterias patóxenas adaptáronse tanto á vida libre como á vida dentro dun hospedeiro humano. No proceso adaptativo, estes patóxenos desenvolveron complexos mecanismos de transdución de sinal para regular os xenes necesarios para a virulencia. Un factor de virulencia pode estar presente simplemente porque a bacteria foi infectada por un fago. A miúdo, factores ambientais controlan a expresión dos xenes de virulencia. Entre os sinais habituais inclúense a temperatura, o pH, os ións específicos e outros factores nutritivos. No caso de *Corynebacterium diphtheriae*, o xene da toxina diftérica é transportado nun bacteriófago temperado e a súa expresión está regulada polo ferro. A toxina só é producida por cepas que leven o fago lisoxénico. A expresión dos xenes de virulencia de *Bordetella pertussis* increméntase cando a bacteria crece á temperatura do corpo humano (37 °C) e diminúe a temperaturas inferiores. Finalmente, os factores de virulencia de *Vibrio cholerae* son regulados a moitos niveis por varios

factores ambientais: a expresión da toxina do cólera é maior a pH 6 que a pH 8 e é maior a 30 °C que a 37 °C.

9.-Illas de patoxenicidade

Moitas bacterias (*Yersinia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* enteropatóxénico) son patóxenos debido a que posúen grandes segmentos de DNA, denominados illas de patoxenicidade, que transportan os xenes de virulencia. Estas illas de patoxenicidade foron adquiridas durante a evolución por transferencia horizontal de xenes. Un patóxeno pode ter máis dunha illa de patoxenicidade. Un exemplo excelente de xenes de virulencia transportados nunha illa de patoxenicidade son aqueles implicados na secreción de proteínas. Ata agora describíronse cinco mecanismos de secreción de proteínas (tipos I a V) en bacterias Gram negativas. Un conxunto de aproximadamente 20 xenes codifican un mecanismo de patoxenicidade denominado sistema de secreción de tipo III, que permite ás bacterias Gram negativas secretar e inxectar proteínas de virulencia no citoplasma da célula hospedeira eucariota. A diferenza doutros sistemas de secreción bacterianos, o sistema de tipo III é activado especificamente por contacto coa célula hospedeira, o cal axuda a impedir a activación inapropiada das defensas do hospedeiro. A secreción destas proteínas de virulencia na célula hospedeira desencadea un sofisticado “diálogo bioquímico” entre o patóxeno e o hospedeiro. As proteínas inxectadas parécense a factores eucariotas que funcionan como transdutores de sinal e son capaces de interferir nas rutas de transdución de sinal eucariotas. As illas de patoxenicidade xeralmente aumentan a virulencia microbiana e non están presentes nos membros non patóxenos do mesmo xénero ou especie. Isto fixo pensar que o xenoma dunha especie bacteriana está formado por dous compoñentes, o *xenoma fundamental* e o *panxenoma*. O xenoma fundamental é compartido por todas as cepas da especie, mentres que o panxenoma ten os extras opcionais presentes nalgunhas, pero non en todas as cepas.

AVALIACION

Avaliación da UD

Por ser o primeiro tema do programa, preguntárase aos alumnos se xa cursaron as materias relacionadas coa materia e cubrirán un cuestionario sinxelo para valoraren o nivel medio da clase respecto a Microbioloxía. Pode ser necesario recomendar o repaso de aspectos nos que, por mor do escaso tempo, será difícil dedicarlles tempo. Ademais formularanse cuestións de carácter xeral sobre contidos básicos da materia.

Avaliación da materia

Terase en conta:

- A asistencia e participación na clase (ata 10% da nota final).
- A realización e exposición de traballo individual (ata 20% da nota final).
- A realización de prácticas e o seu aproveitamento mediante exame escrito (ata 20% da nota final)
- Exame oral/escrito dos contidos (ata 50% da nota final).
- Ao final de cada unidade didáctica formularase un cuestionario de autoavaliación en liña na aplicación da USC virtual para ser cuberto por cada alumno de xeito individual. Avaliarase o nivel de adquisición de coñecementos de cada tema.

IDEAS CLAVES DA UNIDADE DIDÁCTICA

Ao remate desta UD, o alumno debe ter moi claras as seguintes ideas:

- A patoxenicidade é a capacidade que teñen os patóxenos para producir unha enfermidade superando as defensas do hospedeiro.
- A virulencia é o grado de patoxenicidade.
- A ruta pola cal un determinado patóxeno entra no corpo denomínase vía de entrada.
- A virulencia pode expresarse como LD50 (dose letal para o 50% dos hospedeiros inoculados), o ID50 (dose infecciosa para o 50% dos hospedeiros inoculados).
- Determinadas moléculas da superficie do patóxeno, chamadas adhesinas, son capaces de unirse aos receptores complementarios das células do hospedeiro.
- As adhesinas poden ser glicoproteínas ou lipoproteínas e frecuentemente están asociadas as fimbrias.
- A manosa é o receptor máis frecuente.
- Algúns patóxenos posúen cápsulas que impiden que sexan fagocitados.
- Algunhas proteínas presentes na parede celular poden facilitar a adherencia ou dificultar que un patóxeno sexa fagocitado.
- As leucocidinas son capaces de destruír neutrófilos e macrófagos.

- As hemolisinas lisan glóbulos vermellos.
- As infeccións locais poden quedar protexidas por coágulos de fibrina causados polo enzima bacteriano denominado coagulasa.
- As bacterias poden diseminarse a partir dun foco infeccioso por medio das quinazas (que destrúen coágulos sanguíneos), a hialuronidasa (que destrúe un mucopolisacárido que mantén as células unidas) e a colaxenasa (que hidroliza o coláxeno del tecido conxuntivo).
- As células do hospedeiro poden ser destruídas cando os patóxenos levan a cabo o seu metabolismo e multiplícanse no interior delas.
- As sustancias velenosas producidas por microorganismos denomínanse toxinas. Denomínase toxemia aos síntomas causados pola presenza de toxinas no sangue.
- A capacidade de producir toxinas denomínase toxixenicidade.
- As exotoxinas son producidas por bacterias e liberadas ao exterior.
- As exotoxinas, e non as bacterias, son as produtoras dos síntomas da enfermidade.
- Os anticorpos producidos fronte as exotoxinas denomínanse antitoxinas.
- Entre as citotoxinas encontrase a toxina diftérica (que inhibe a síntese de proteínas) e as toxinas eritroxénicas (que lesionan os capilares).
- Entre as neurotoxinas encóntranse a toxina botulínica (que provoca unha parálise flácida) e a toxina tetánica (que provoca unha parálise ríxida o espástica).
- As enterotoxinas de *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Shigella*... inducen nas células intestinais do hospedeiro a perda de electrólitos.
- As endotoxinas son lipopolisacáridos, o lípido A, que forma parte da membrana externa da parede celular das bacterias gram-negativas.
- As endotoxinas causan febre (ao inducir a liberación de interleuquina-I) e choque (polo descenso de presión sanguínea inducida pola caquectina).

CUESTIONARIO PARA O REPASO

1.Enumerar tres vías de entrada e describir como os microorganismos acceden a través delas.

2.Comparar a patoxenicidade coa virulencia.

3. Que relación teñen as cápsulas e os compoñentes da parede celular ca patoxenicidade? Dar exemplos concretos.

4.Describir como as hemolisinas, leucocidinas, coagulazas, quinazas e hialuronidasas contribúen a patoxenicidade.

5.Describir a estrutura e o funcionamento da toxina diftérica .

6.Definir “illas de patoxenicidade”.

BIBLIOGRAFÍA

J.A. GARCÍA-RODRÍGUEZ e J.J. Picazo (1996) *Microbiología Médica. 1. Microbiología Médica General*. Mosby/Doyma Libros, S.A.

J.A. GARCÍA-RODRÍGUEZ e J.J. PICAZO (1996) *Microbiología Médica. 2. Microbiología Clínica*. Mosby/Doyma Libros, S.A.

L.M. PRESCOTT, J.P. HARLEY e D.A. KLEIN (2002 5ªEd) *Microbiología*. McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.

M.T. MADIGAN, J.M. MARTINKO, P.V. DUNLAP e J.P. BROCK (2004 12ªEd) *Biología de los Microorganismos*. Pearson Educación, S.A. ISBN: 978-84-7829-097-0.

J.K. STRUTHERS e R.P. WESTRAN (2005) *Bacteriología Clínica*.. Masson S.A.

G. PRATS (2006) *Microbiología Clínica*. Editorial Panamericana, S.A.

R.A. HARVEY, P.C. CHAMPE, B.D. FISHER (2007 2ªEd) *Microbiología* Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins.

G.J. TORTORA, B.R. FUNKE Y C.L. CASE (2007 9ªEd) *Introducción a la Microbiología*. Editorial Médica Panamericana.

W.J. SPICER (2009) *Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas*. Elsevier España, S.L.

Recursos en Internet:

<http://www.igb.es/historiamedicina/infeccion/h002.htm>

<http://www.bacteriamuseum.org/>

<http://www.umsl.edu/~microbes/>

<http://www.microbeworld.org/>

<http://www.gefor.4t.com/>

<http://www.microbe.org>

<http://microbiologiaclinica.com>

<http://www.atcc.org>

<http://cdc.gov>

<http://seimc.es>

<http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos/grado/catedras/bacteriologia/informacion/clases/FACTORES VIRULENCIA.ppt>



Unha colección orientada a editar materiais docentes de calidade e pensada para apoiar o traballo de profesores e alumnos de todas as materias e titulacións da universidade



Servizo de Normalización
Lingüística

