

Bakteriální toxiny

Přehled nejdůležitějších bakteriálních toxinů

- Toxické bakteriální proteiny
 - Stafylokokový enterotoxin B
 - Difterický toxin
 - Klostridiové toxiny
 - Botulotoxin
 - Tetanospasmin
 - Shigatoxiny
- Toxické lipopolysacharidy
 - O-antigeny

Toxické bakteriální proteiny

- **grampozitivní bakterie**
 - z buněk jsou uvolňovány v průběhu růstu do prostředí (exotoxiny).
- **gramnegativní bakterie**
 - až po narušení buněčné membrány (endotoxiny)
- molekuly o hmotnosti od 30 000 až do 150 000
- peptidické řetězce
- termolabilní (inaktivují se varem)
- většinou dobré imunogeny
- aktivita je blokována neutralizačními protilátkami
 - mohou být změněny v toxoidy
- způsob toxického působení do značné míry charakteristický
 - Toxinózy
 - diftérie, tetanus, botulizmus a cholera
- produkce kódována:
 - chromozomálně (*Vibrio cholerae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*)
 - na plasmidech (enterotoxiny *Escherichia coli*)
 - vazba na specifického bakteriofága (*Corinebacterium diphtheriae*)
- Rychlost množení a produkce toxinů není vždy v korelaci.

Mechanismus účinku toxinu

• Cytolytické

- toxiny reagující s membránami eukaryotických buněk
 - fosfolipázy C a D
 - Enzymatická hydrolyza
 - » štěpí fosfatidylcholin a sfingomyelin
 - toxiny vázající se na cholesterol v buněčné membráně
 - tzv. oxygenlabilní hemolysiny
 - » v patogenezi onemocnění zanedbatelný význam
 - » výjimka listeriolysin, O-streptolysin
 - toxin působící jako povrchově aktivní látka
 - toxin vstupující do lipoproteinové dvojvrstvy
 - Začleněním do membrány tvoří póry
 - α -toxin *Staphylococcus aureus*
 - » Lýza erytrocytů i jiných buněk

Intracelulárně působící toxiny

- po vazbě na specifický receptor průnik do cytoplasmy
- interakci se substrátem v cytoplasmě
- Dva funkční fragmenty A a B
 - B se váže na membránu, A je efektor
 - Jeden bez druhého neaktivní (proenzym)
 - Po vazbě štěpení disulfidických můstků, B zůstává navázan, A vstupuje do buňky a účinkuje
 - Podobné jako lektiny

Intracelulárně působící toxiny

Rozdělení:

- toxiny s transferázovou aktivitou

- Přenos ADP-ribosy
- 1. ADP-ribosa + eukaryotický elongační faktor 2
 - zástava proteosyntézy v buňce a k jejímu úhynu
 - difterický toxin, A toxin *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2. ADP-ribosa + regulační složky adenylcyklázy
 - zvýšená produkce cAMP
 - cholery toxin *Vibrio cholerae*, termolabilní enterotoxin *E. coli*
 - » zvýšená koncentrace cAMP působí sekreci chloridových iontů a vody a zábranu absorpce sodíkových iontů
 - toxin *Bordetella pertussis*
 - » senzibilizuje pro histamin, způsobuje lymfocytózu a leukocytózu, aktivuje Langerhansovy ostrůvky.
 - Zvýšená produkce cGMP
 - » termolabilní enterotoxin *Escherichia*
- 3. toxin *Clostridium botulinum* typ C2 a C3 odlišný od botulotoxinu
 - transferázový toxin těchto typů *C. botulinum*
 - nemá prokazatelný podíl na toxicitě
 - Do této kategorie patří také iota toxin *Clostridium perfringens*.

Intracelulárně působící toxiny

– Neurotoxiny

• Botulotoxin

- vazba na motorickou část nervosvalové ploténky
- presynaptický blok uvolňování acetylcholinu

• Tetanospasmin

- Toxin vychytáván nervovými zakončeními
- retrogradní transportován do šedé hmoty předních rohů míšních
- průnik do buňky
- blok uvolňování inhibičních neurotransmiterů

• Struktura obou toxinů podobná

- endopeptidázy závislé na zinku
 - » selektivně štěpí synaptobrevin (bílkovina přítomná v membráně synaptických vesikul)
 - » ovlivnění uvolňování neurotransmiterů

• Komplexní toxin

- toxin antraxový
- komplexní složený ze 3 samostatných proteinů
 - protektivní antigen (PA nebo také faktor II)
 - vazba na specifický receptor na eukaryotické buňce
 - tvorba sekundárních receptorů pro další dva proteiny
 - obdobná funkce jako u fragmentu B difterického nebo choleryového toxinu
 - edemogenní faktor (EF, faktor I)
 - adenylátcykláza závislá na kalmodulinu
 - spolu s protektivním antigenem snižují aktivitu neutrofilů
 - letální faktor (LF, faktor III)
 - Způsob účinku letálního faktoru není zatím znám
 - samostatně inaktivní.
- všechny 3 složky antraxového toxinu vyvolávají vznik edému a působí letálně
- Kombinace edemogenního faktoru s letálním je inaktivní
- Celý komplex je vysoce imunogenní, ale imunogenní je i samotný protektivní antigen.

• Superantigeny

- reagují s buňkami imunitního systému
- solubilní bakteriální antigeny
 - zejména enterotoxiny a toxin toxického šoku *Staphylococcus aureus*
- pyrogenní toxiny a další toxiny bez označení
 - tvořené *Streptococcus pyogenes*
- superantigeny mykoplazmat, pseudomonád a enterotoxin *Clostridium perfringens*
- Vedle bakteriálních superantigenů jsou známy obdobné aktivity některých proteinů virových
- Solubilní bakteriální superantigeny
 - aminokyselinové řetězce o molekulové hmotnosti 22-28 kDa
 - mají obdobné uspořádání
 - Kódující geny velmi podobné

• Superantigeny

- nevyžadují pro svou interakci s imunitním systémem zpracování antigen prezentujícími buňkami
- schopnost se vazby na receptory T lymfocytů
 - $\beta 2$ -doména MHC II makrofágu
- Po vazbě indukce celkové obranné reakce
 - polyklonální aktivity
 - indukce cytotoxické aktivity
 - reakce s receptorem pro antigen na membráně lymfocytů
- Hlavním projevem aktivity superantigenů je jejich imunomodulační účinek
 - V klinický obraz
 - zvýšené počty buněk vzniklých proliferací iniciovanou superantigenem (zvýšený počet T lymfocytů s $\beta 2$ doménou) a zvýšené množství CD4, CD8 a B lymfocytů, makrofágů, NK buněk
 - uvolňování cytokinů, zejména TNF, IL1, IL2, IL4, IL10
- spoluúčast superantigenů na vzniku autoimunních chorob
- vazba superantigenů v oblasti MHC II na makrofázích a žírných buňkách se projevuje uvolňováním solubilních mediátorů, interleukinu 1, TNF, leukotrienů (pyrogenní reakce, ztráta váhy, somnolence), interleukinu 2, γ -interferonu
- superantigeny zvyšují citlivost k účinku endotoxinu gramnegativních bakterií
 - velmi závažné při simultánní infekci bakterií tvořící superantigen a bakterií uvolňující endotoxin

Rozdělení toxinů podle orgánové specifity

- **neurotoxiny** (botulotoxiny, tetanospasmin),
- **enterotoxiny** (choleragen, termolabilní a termostabilní enterotoxiny *Escherichia coli* a dalších druhů enterobakterií, stafylokokové enterotoxiny, enterotoxin *C. perfringens*, enterotoxin *Bacillus cereus*)
- **dermonekrotoxiny** (difterický, stafylokokový alfa toxin, toxiny *Arcanobacterium haemolyticum*, *Cor. ulcerans*, *Cor. pseudotuberculosis*)
- **cytotoxiny** (některých druhů enterobakterií, *Clostridium difficile*),
- **kardiotoxiny** (difterický, oxygenlabilní streptolysin)
- **kapilarotoxiny** (toxiny *Bacillus anthracis*, *Arc. haemolyticum*, *Cor. ulcerans*, *Cor. pseudotuberculosis*)
- **hemolysiny** (klostridiové, stafylokokové, streptokokové, tetanolysin, listeriolysin),
- **leukocidiny** (*Staphylococcus aureus*)
- **toxiny s vlastnostmi superantigenů** (streptokokové pyrogenní toxiny, stafylokokový toxin toxického šoku)

Toxiny kmenů *Staphylococcus aureus*

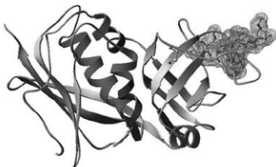
- Enterotoxiny
- Exfoliatiny (epidermolytické toxiny)
- Hemolysin α (alfa toxin)
- Hemolysin β
- Hemolysin γ
- Hemolysin δ
- Hyaluronidáza
- Leukocidin (Pantén-Valentinův toxin)
- Plasmokoaguláza (PK)
- Stafylokináza (fibrinolysin)
- Termorezistentní nukleáza
- Toxin toxického šokového syndromu (TSST-1)



Toxiny kmenů *Staphylococcus aureus*

Enterotoxin B

- 10 antigenních odlišností A-E G-K
- U nás hlavně A a D
- Protein 28,5 kDa, žádné cukry a lipidy
- Termostabilní
- Pyrogenní toxin
- Alimentární otravy
 - Majonéza, vejce, zmrzlina, saláty, cukrovinky atd.
- Stafylokoková enterotoxikóza



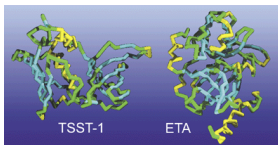
- Zdroj nákazy
 - Člověk nosič (až 40% populace v nosohltanu)
 - Jedinec s hnisavým onemocněním
- Brány vstupu
 - Perorálně nebo inhalačně
 - Rozdílné projevy intoxikace
- Inhalace
 - 3-12 hod.
 - Prudká horečka 39-40°C
 - Třesavka
 - Bolest hlavy a svalů
 - Dušnost, neproduktivní kašel, sternální bolest
- Perorální vstup
 - Reakce s parasympatickými ganglii žaludku
 - Nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem
 - Inkubační doba 1-6 hod
- Komplikace
 - Hypotenze, septický šok, smrt

- Toxicita
 - ED₅₀ 27 µg/kg pro opice
 - I řádově nižší dávka zneschopní
 - Potenciální biologická zbraň
 - Kontaminace vody nebo potravin
 - Teplo zabíjí stafylokoky, ale toxin zůstává
- Mechanismus účinku
 - Interakce s imunitním systémem
 - Vazba na MHC, stimulace proliferace T-lymfocytů
 - Bakteriální superantigen
 - Sekrece cytokinů
 - » Interferon, interleukin 1 a 2
- Terapie onemocnění
 - Podpůrná
 - Snižení teploty
 - Perorální rehydratace
 - Doplnění elektrolytů
- Prevence
 - Hygienické návyky
 - Omezení rizikových jídel



TSST-1

- antigenně jednotný protein
- produkovaný většinou kmeny *Staphylococcus aureus* fágové skupiny I nebo kmeny nelysovatelnými
- Syntéza TSST-1 je řízena chromozomálními geny
- Superantigen
 - přímé napojení na vazebné molekuly MHC II (š2 domény) makrořágu a TCR (Vš domény) lymfocytů.
 - indukce nadprodukce cytokinů
 - mohou vyvolat příznaky šokového syndromu
- TSST-1 má mitogenní účinky na T lymfocyty
- pyrogenní i přímým působením na termoregulační centrum v hypotalamu
- inhibuje syntézu makromolekul v endoteliích a poškozuje funkci řady vnitřních orgánů
- reverzibilně zasahuje epitelie ledvinových kanálků za přítomnosti lipopolysacharidu a snižuje LPS clearance v játrech
 - enormně zvýšená citlivost organismu hostitele k účinkům LPS G-bakterií



Toxický šokový syndrom

- možnost vzniku při jakémkoliv invazivním stafylokokovém onemocnění
- méně často při masivní kolonizaci sliznice kmeny produkujícími TSST-1
- Příznaky:
 - náhlý vzestup teploty (>38,9°C)
 - skvrnitý až difúzní erytém kůže a exantém sliznic
 - hypotenze, kolapsy
 - řadu příznaků z postižení různých orgánových systémů
 - průjmy a zvracení
 - bolesti svalů
 - překrvění sliznic (vagíny, hltanu, spojivek)
 - desorientace a poruchy vědomí
 - poruchy funkce jater a ledvin, které se mohou stupňovat až v jejich letální insuficienci.
 - Do 1 až 2 týdnů od začátku onemocnění se objevuje drobná deskvamace kůže obličeje a trupu
 - v rekonvalescenci kompletní odlučování epidermis na dlaních a ploškách nohou, zrychlené vypadávání vlasů a zvýšená lomivost nehtů.



Exfoliatiny (epidermolytické toxiny)

- nízko molekulární proteiny
- vyskytují se ve dvou antigenních typech A a B.
- Převažující typ A
 - produkován kmeny z fágové skupiny 11
 - odolává varu po dobu 20 min.
 - ve své molekule obsahuje Cu
 - produkce je řízena chromozomálními geny
- Typ B
 - tvořen kmeny z ostatních fágových skupin
 - není vysloveně termorezistentní
 - nepatří mezi metalotoxiny
 - tvorba je kódována plazmidovými geny
- Exfoliatiny vyvolávají tzv. toxickou epidermolýzu (exfoliativní dermatitida).
- Citlivost k těmto toxinům zaznamenána pouze u člověka a u sajících myšek
- Exfoliatiny projevují slabší imunogenní účinky, typově specifické protilátky však mají protektivní charakter.

Toxická epidermolýza

- Exfoliativní dermatitida
- vyvolána stafylokokovým exfoliativním toxinem
- do organismu uvolňovaný z infikovaných míst
- tři formy onemocnění
 - jednu lokalizovanou a dvě generalizované.
 - Co se týče lokalizované formy, poškozují exfoliatiny stratum spinosum a stratum granulosum epidermis. Vytvářejí tak intradermální trhlínu, vyplňované tkáňovou tekutinou, které se nakonec mění v puchýře a spontánní odlučování povrchových vrstev pokožky.

•Bulózní impetigo

- (pemphigus neonatorum, pemfigoid)
- lokalizovaná forma
- U novorozenců a nejmenších kojenců
- na kůži ojedinelé puchýře s čirou tekutinou
- jejich okolí má normální vzhled.
- Puchýře zasychají a hojí se krustou
- odloučení se léze zhojí bez následků



• Rašový typ toxické epidermolýzy

- generalizovaná forma
- Charakterizována
 - exantémem kůže trupu a končetin
 - exantémem sliznice připomínajícím spálovou vyrážku
- V rekonvalescenci se u pacientů také objevuje drobná až šupinková deskvamace epidermis.
- Odlíšení od spály obtížné
 - streptokoková ergina chybí
 - rašový typ toxinózy se vyskytuje u pacientů s nedostatečně vytvořenou hladinou antiexfoliatinu

• Syndrom opažené kůže

- (SSSS-staphylococcal scaled skin syndrome, Ritterova nemoc)
- pinně rozvinutá forma generalizované toxinózy
- u pacientů, kterým zcela chybí specifický antitoxin v séru
- celková nevolnost, podrážděnost a náhlým vzestupem tělesné teploty
- Difúzní erytém
 - začíná většinou periorálně
 - do dvou dnů se rozšiřuje na celé tělo
- Typická je tvorba drobných krust kolem úst a trhlinek v koutcích i v nasolabiálních ryhách.
- Na povrchu těla se objevují puchýře s čirou tekutinou
- Povrchová vrstva epidermis se odlučuje spontánně v cárech a pod mírným tlakem prstu
- Postižené oblasti mají vzhled opažené kůže
- Obnažené plochy jsou červené, hyperemické, lesklé, vlhké.
 - nebezpečí většího úniku tkáňové tekutiny a superinfekce s následnou sepsí
- Exitus je výjimečný, může k němu dojít při zanedbání terapie.



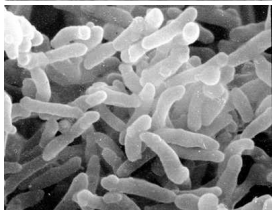
Difterický toxin

• Produkt gram pozitivní tyčinky *Corynebacterium diphtheriae*

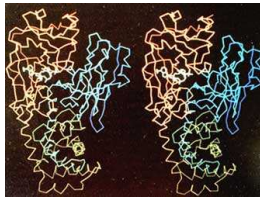
- Kyjovitý až kapkovitý tvar
- Produkce toxinu po napadení bakteriofágem β
 - Lysogenní konverze
 - Toxigenní a netoxigenní kmeny
 - Onemocnění difterie (záškrt)
 - Netoxigenní kmeny pouze lokální onemocnění dýchacího traktu nebo kůže, nebezpečí pouze pro imunosuprimované

• Typický exotoxin

- Proteinová povaha 60 kDa
- Uvolňován ve formě neaktivního prototoxinu
- Proteolytická aktivace
 - Štěpení disulfidu
- Průnik membránou podobný jako u tetanospasminu
- Cytotoxický účinek



- Difterický toxin
 - Mohutný inhibitor proteosyntézy
 - Letální dávka cca 0,1 µg/kg pro člověka
 - Rozsah absorpce kolísá podle místa infekce
 - Z kůže a nosu mnohem nižší než z hltanu
- Epidemiologie záškrtu
 - Nemocný člověk nebo nosič
 - Často bezpříznakový nosiči
 - Aktivní imunizace
 - Zabráni onemocnění
 - Nechrání před nosičstvím
 - Přenos kapénkově nebo přímo kožními lézemi
 - C. difterie odolná vnějšmu prostředí
 - Inkubace 2-5 dnů



- Klinický obraz
 - Difterická angína
 - Toxin se uvolňuje
 - Lokální nekróza
 - Pseudomembranózní zánět
 - Tvorba šedých pablán, po odstranění krvávine rány
 - Maligní difterie
 - Život ohrožující stav
 - Přechod na patro
 - Vysoká horečka
 - Paréza měkkého patra
 - » Při pití tekutiny vytékají nosem
 - Difterický krup
 - Rozšíření na larynx
 - *Collum caesareum*
 - Udušení během několika hodin
 - Průnik toxinu do krve
 - Kardiotoxicita, neurotoxita, tubulární nekrózy
 - U očkováných k maligní difterii ani ke difterickému krupu nedochází
 - Kožní difterie
 - Zánětlivé léze
 - Bezdomovci a alkoholici



- Rozšíření
 - U nás od roku 1946 vakcinace difterickým toxoidem
 - Vymizení toxigenních kmenů
 - Až 60% populace v současnosti pokles titru protilátek
 - Možnost opětovného rozšíření
 - Ve světě hlavně Rusko
- Hlavní léčebná opatření
 - Antitoxin
 - Hyperimunní globulin (koňský)
 - Co nejdříve, možná neutralizace pouze volné frakce toxinu
 - Antibiotická terapie
 - Očkování
 - Od 9. týdne kombinace Di-Te-Pe
 - 3 dávka v jednoměsíčním intervalu, booster v 6. roce
 - Při cestě na východ doporučené přeočkování

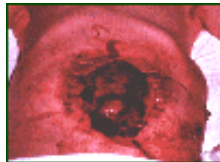
- *Clostridium difficile*
 - Enterotoxin A
 - Cytotoxin B



Onemocnění způsobená klostridii

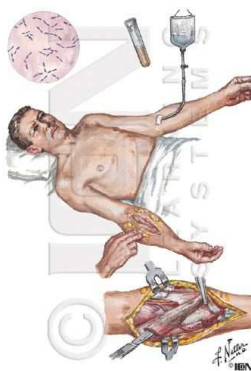
- **Plynatá sněť (gas gangrene)**

- Klostridiová myonekróza
- V 80% *C. perfringens*
 - *C. perfringens* běžná součást střevní mikroflóry
- Výkaly do pudy
 - Sporulace, dlouhé přežívání
- Infekce
 - Traumatická nebo netraumatická (spontánní sněť)
 - přímo do rány prachem nebo půdou
 - » válečná poranění
 - Kontaminace rány obsahem střev
 - Gynekologické operace
 - Kriminální potraty
- Nutnost anaerobního prostředí, nízké pH
- Příznaky lokální
 - Inkubační doba v závislosti na kontaminaci rány a prokrvení 6 hod. až několik dnů
 - Prudká bolest v ráně
 - Kůže bledá, pak tmavě do fialova, červenomodré puchýře, plyn v tkáni
- Příznaky celkové
 - Schvácenost, horečka
 - Tachykardie
 - Šok, multiorgánové selhání



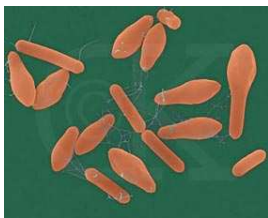
- **Plynatá gangréna**

- Komplikace
 - Renální selhání
 - Příčiny
 - » myoglobin a hemoglobinurie
 - » Tubulární nekróza
 - » Hypotenze
- Vysoké koncentrace θ-toxinu v místě infekce
 - Poškození tkáně, zabíjení polymorfonukleárů a buněk endotelii
 - Průnik do dalších tkání, rozšiřování zóny destrukce
- Šok
 - Způsobený α-toxinem
 - Kardiotoxicita, hypotenze
 - Nepřímě θ-toxinem
 - Ovlivnění endotelu kapilár, snížení tonu cév
- Terapie
 - Úspěch v případě včasného zahájení
 - Chirurgické odstranění napadených tkání
 - Penicilin, klindamycin, metronidazol
 - Hyperbarická oxigenoterapie



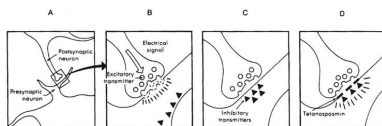
Tetanospasmin

- Velmi toxický
 - LD50 pro myš 0,002 µg/kg
- Termolabilní
- C. tetani sporuluje
 - V půdě přežívá roky
 - Pro usmrcení 4 hodiny varu
- C. tetani
 - Saprophyt střeva domácích zvířat
 - Spóry hnojením do půdy
 - Kontaminace rány
- Onemocnění tetanus
 - Ranná infekce s vážnou prognózou
 - Po vakcinaci celkem vymizel
 - Faktory pro vznik tetanu
 - Nekrotická tkáň, hnisavý proces
 - Přítomnost cizího předmětu
 - Snížený oxidoredukční potenciál
 - Klíčení spór
 - Vegetativní forma
 - Produkce toxinu



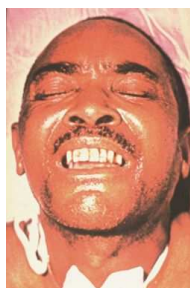
Tetanospasmin

- Transport toxinu vegetativními nervy k neuronům míchy
 - 250 mm za den
- Vazba na presynaptické receptory
 - Blokování uvolňování glycinu
 - Zodpovědný za inhibiční převod k aferentním motorickým nervům
 - Vazba ireversibilní
 - Neomezená svalová kontrakce
- Působení i na sympatikus
 - Pocení, hypertenze až hypotenze, arytmie
- Inkubační doba 1-3 týdny
 - Čím kratší tím horší prognóza
 - Závislost na vzdálenosti rány od míchy a na množství toxinu



Tetanospasmin

- 4 klinické formy
 - Generalizovaný tetanus
 - Nejčastější
 - I nepatrná ranka
 - Začátek
 - Křeče žvýkacích svalů (trismus)
 - Zvýšená podrážděnost, neklid, pocení, porucha polykání
 - Progrese
 - Rípus sardonius
 - Křeč zádového svalstva do oblouku
 - Zatnuté pěsti
 - Vyvolání křečí světlem a dotykem
 - Při vědomí křeče bolestivé
 - Terminální stadium
 - Zlomeniny obratlů a dlouhých kostí
 - Laryngospasmus, zástava dechu
 - Letalita cca 50%
 - Lokalizovaný tetanus
 - Pouze okolí rány, dobrá prognóza
 - Cefalický tetanus
 - Poranění hlavy
 - Zavěšení infekce do středního ucha
 - Pravděpodobnost přežití minimální
 - Tetanus neonatorum
 - Rozvojové země
 - Špatná hygiena při ošetřování pupěčnické šňůry
 - Úmrtí ročně 0,5 milionu novorozenců

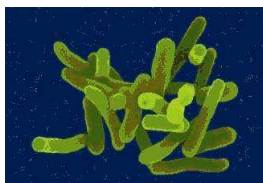


Tetanospasmin

- **Terapie**
 - Chirurgické vyčištění rány
 - Neuzavírá se
 - Antitoxin
 - Neutralizace toxinu před vstupem do neuronu
 - Myorelaxancia
 - Řízená ventilace
 - Preventivní očkování
 - 3 dávky po měsících
 - 4. dávka ve 20. měsíci
 - Přeočkování v 5. a 14. roku
 - U dospělých po 10 letech
 - Po poranění booster

Shigatoxiny

- Produkční organismus *Shigella dysenteriae*
- Toxický bakteriální protein
 - Podobná toxicita jako botulotoxin 0,002 µg/kg
 - Potenciální biologická zbraň
- Podobné toxiny produkuje *E. coli*
 - Verotoxiny
 - Synonyma
 - Verotoxigenní kmeny *E. coli*
 - Shiga-like toxin *E. coli*
 - Shigatoxin produkovány *E. coli*
 - Verotoxin 1 a verotoxin 2
 - Tvorbě podmíněna bakteriofágem
- Shigatoxiny
 - Proteiny koagulující teplem
 - Citlivé k oxidoredukčním činidlům
 - Dva řetězce:
 - A jednotka
 - Enzymaticky aktivní, inhibitor proteosyntézy
 - B jednotka
 - Vazba na povrch buňky
 - Cytotoxické účinky

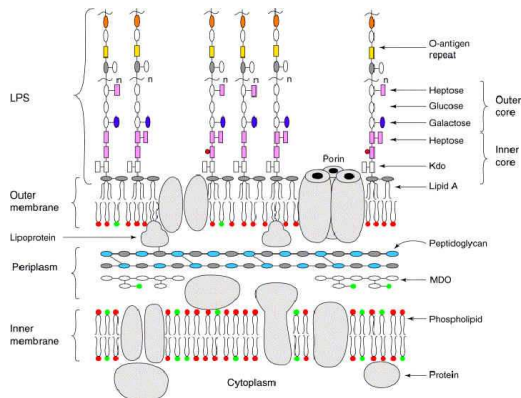


Shigatoxiny

- Původci vážného průjemového onemocnění
 - Někdy letální
- Cytotoxický účinek
 - Endotel kapilár střeva
 - Ledvinové glomeruly
 - Endotel mozkových cév
- Vzniklé změny – patologický základ
 - Hemoragická kolitida
 - Abdominální křeče, vodnatý průjem, krev ve stolici
 - Hemolyticko-uremický syndrom
 - Komplikace infekce *E. coli*
 - Průjemy přechází v krvavou stolici
 - Uremie, trombocytopenie, hemolytická anemie, selhání ledvin
 - Letalita 5%
 - Možnost chronického poškození ledvin
- Nákaza
 - Rezervoár domácí zvířata
 - Bakteriofágy kódující přenos genu toxinů jsou v odpadních vodách
 - Alimentární otravy
 - Špatně teplem upravené maso – hamburgy
 - Orofekální přenos možný u dětí
 - Inkubace 2-7 dní

Toxické lipopolysacharidy

- Ve stěně gramnegativních i grampozitivních bakterií je peptidoglykanová vrstva.
- Gramnegativní bakterie
 - peptidoglykanová vrstva
 - povrchová vrstva zevní membrány
 - tvořená fosfolipidy, lipopolysacharidem
 - kyselými polysacharidy a významným množstvím (asi 50%) bílkovin.
- Biologicky aktivní složku tvoří lipopolysacharidový komplex, který byl označován jako endotoxin.
- strukturální oblasti Lipopolysacharidů
 - specifický polysacharid (I.)
 - polymery dosahující až mnohamilionové molekulární hmotnosti
 - polymer složený z oligosacharidů
 - nese antigenní determinanty a určuje sérologickou specifitu bakteriálního druhu.
 - dřeňovou oblastí (II.)
 - společná pro celou skupinu
 - lipid A (III.)
 - Dřeňový oligosacharid je kovalentně vázán na lipid A
 - jehož kostra se skládá ze dvou molekul glukosaminu, které jsou spojeny fosfátovými můstky. H
 - hydroxylové skupiny jsou esterifikovány vyššími mastnými kyselinami.
- jednotlivé bakteriální druhy se liší ve složení polysacharidových řetězců i ve složení lipidu A.
- Polysacharidová část se podílí na virulenci bakterie (může přispívat k adhezi, aktivovat komplement)
- lipid A je zodpovědný za toxicitu.
- Lipopolysacharid je uspořádán jako dvojvrstva, kde hydrofilní část je tvořena polysacharidem, hydrofobní část lipidem.



Components of the Gram-Negative Bacterial cell wall .
Wyckoff, T.J.O., Raetz, C.R.H., and Jackman, J.E. Antibacterial and anti-inflammatory agents that target endotoxin. *Trends MicroBio.* 1998. 6: p. 154-159

- Funkce lipopolysacharidu
 - brání vstupu těžkých kovů, žlučových kyselin a větších molekul do bakteriální buňky
- Biologická aktivita:
 - po uvolnění lipopolysacharidu ze zevní membrány
 - Uvolnění se rozpadem bakteriální buňky
 - Ve formě volného endotoxinu
 - Aktivní oddělování fragmentů během života bakterie
- Toxicita endotoxinu:
 - při systémových onemocněních
 - při bakteriémií nebo v tkáních
 - ne v lumen zažívacího traktu.
 - masivní zaplavení organismu endotoxinem
 - při sepsích, vyvolaných gramnegativními bakteriemi.
 - při rozpadu bakterií účinkem vlastních autolytických enzymů (zejména u meningokokcémií)
 - v důsledku cytolyzy komplementem
 - účinkem membránově působících antibiotik

- **Interakce endotoxinu s makrofágy**
 - nekontrolovaným uvolňováním cytokinů
 - zejména TNF alfa, interleukinu 1 a 6.
 - Tyto cytokiny spouštějí uvolňování bioaktivních lipidů a kaskádu dalších cytokinů a kyslíkových radikálů z řady buněk.
 - Důsledkem je zvýšená vaskulární permeabilita, snížení kontraktility srdečního svalu, vasodilatace, plicní hypertenze a diseminovaná intravaskulární koagulopatie.
- **Interleukin 1 zvyšuje proliferaci B buněk, které po dozrání produkují více protilátek, čímž se endotoxin uplatňuje jako nespecifické imunoadjuvans.**
 - Popsané účinky menších dávek endotoxinu ukazují, že mohou být pro hostitelský organizmus výhodné (adjuvantní účinky pro tvorbu protilátek, zvýšená aktivita makrofágů, protinádorové účinky).
- **Vysoké dávky endotoxinu vedou plynule k příznakům endotoxinového šoku s rizikem letálního konce.**
 - zejména vasodilatace a snížení výkonu myokardu
 - poruchy oxidace a mnohoorgánové selhání (S.I.R.S.)
 - spolu s diseminovanou intravaskulární koagulopatií.
 - Klíčovou příčinou hypotenze je uvolnění TNF a interleukinu 1.

- **Diseminovaná intravaskulární koagulopatie**
 - charakterizovaná vznikem trombů v malých cévách
 - zhoršuje krevní zásobení orgánů.
 - zejména v kůře ledvin, kde vznikají nekrózy.
 - Z dalších orgánů jsou postiženy zejména mozek, plíce (syndrom dechové tísně) a nadledvinky.
 - Endotoxin ovlivňuje srážení krevní 4 způsoby:
 1. aktivuje faktor XII., tzv. Hagemanův, čímž spouští srážecí kaskádu,
 2. ovlivňuje krevní destičky, takže se uvolňuje obsah granul, který se zúčastní na srážení,
 3. iniciuje uvolňování bazických proteinů z neutrofilů a
 4. ovlivňuje endotelie.
 - Poruchy srážení mohou být příčinou vzniku infarktu nadledvin spojeného s náhlou smrtí (Waterhousův a Friderichsenův syndrom u meningokokcémie).
 - Pochopení patogeneze změn při endotoxinovém šoku může vést k úspěšnějšímu léčebnému postupu s využitím protilátek proti lipidu A a mediátorům.
