

4. Bakterioen patogenia.

Bakterio eta gizakien arteko erlazioak.

Bakterioak gu baino askoz lehenago agertu ziren munduan eta milaka espezie desberdin emanaz eboluzionatu dira. Naturako inguru guztietara egokitu dira eta gutxi batzuk landare edo animalien parasitoak izateko moldatu dira, hauetariko batzuk gizakiaren bakterio parasito izanik.

Parasitismoa bi izakien arteko elkar bizitzeko modu bat da non izaki bat, parasittoa dena, beste izakiaren lepotik bizi den. Azken hau ostalaria deitzen da. Bien arteko erlazioa parasitoarentzat beti da onuragarria, parasitoak ostalariarengan elikagai-iturriak, babes fisikoa eta garraio bidea topatzen dituelako, baina ostalariaren ikuspuntutik erlazioa onuragarria, neutroa edo kaltegarria izan daiteke. Ostalariak bakterio parasitoengandik gauza onik lortzen duenean, hesteetako mikrobiotako bakterioek ekoizten duten K bitamina adibidez, orduan erlazioa **sinbiosia** deitzen da. Gizakiaren larruazalean eta mukosetan bizi diren hainbat bakterio espeziek ez dute guretzat onura konkreturik ekartzen, baina ez dira kaltegarriak. Gurean jan eta bizi direnez bakterio **mahaikideak** deitzen ditugu. Bakterio espezie parasito gutxi batzuen ugalketa gure kalterako da, gaixotasun infekziosoak sortzen dizkigutelako. Hauek **gizakiaren bakterio patogenoak** deitzen ditugu.

Patogenia eta Birulentzia.

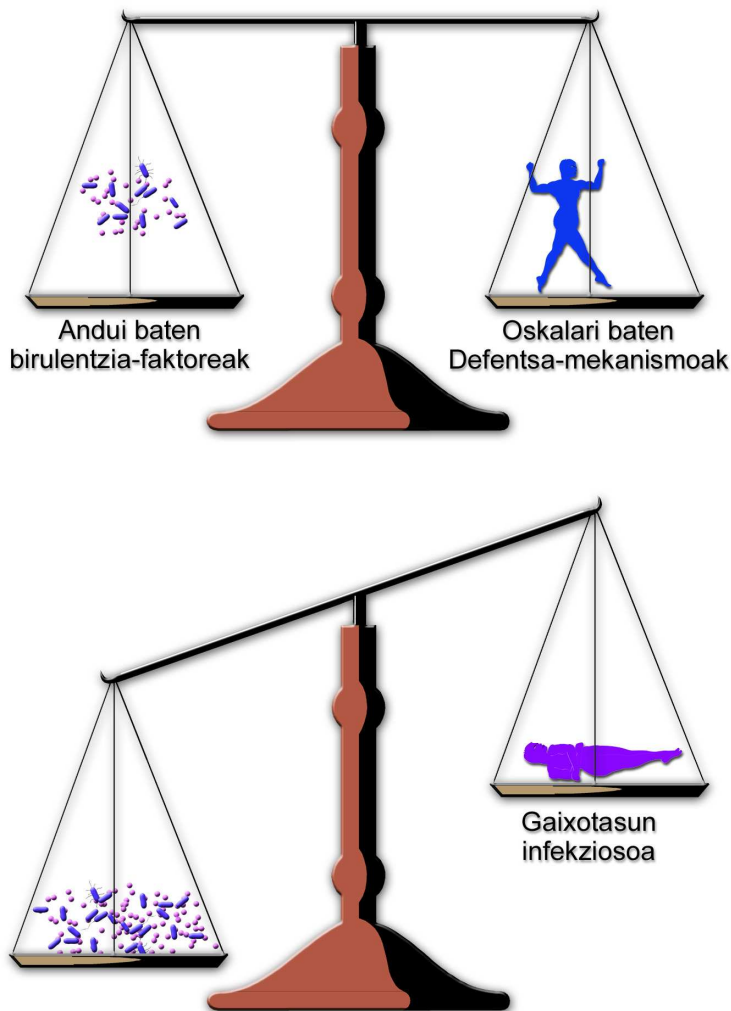
Patogenotasuna beraz, bakterio batek **gaixotasuna sortzeko** duen **gaitasuna** edo kualitatea da, birulentzia patogenotasunaren neurri kuantitatiboa den bitartean. Hainbat parametro finkatu ostean -animali mota, bakterioak txertatzeko bidea, denbora eta abar- bakterio espezie bakoitzerako populazioaren erdia gaixotzeko behar den bakterio kopurua kalkula daiteke (ID_{50} =dosi eraginkorra 50). Modu berean animalia populazio erdia hiltzeko behar den dosia kalkulatu ahal da (LD_{50} =dosi hilgarria 50). Honela bakterio espezie desberdinen patogenotasuna aldera daiteke. Bakterio birulentoenak, hau da, ostalari guztietan gaixotasunak sortzeko gai diren espezieak: **patogeno primarioak** edo egiazko patogenoak deitzen dira; *Salmonella* espezieak patogeno primarioak deitzen dira haiek sortutako beherakoak, mota guztietako gizabanakoengan gertatzen direlako. Gaixotasuna soilik gizabanako immunogutxituengan eragiteko gai diren espezieak **patogeno oportunistak** deitzen dira. *Pseudomonas aeruginosa*-k sortutako bakteremia ospitaleratuta dauden gaixo batzuegan gerta daiteke, baina ospitaleetik kanpoko jendearen artean ez da kasurik gertatzen.

Bakterioen espezie gehienak ez dira orain arte gizakiaren gaixotasunekin erlazionatu; beraz, guretzat ez dira patogenoak. Horren adibideak dira gizakiaren larruazal edo mukosetatik isolatutako mikrobiotako mahaikide gehienak, *Lactobacillus* spp. adibidez, edo inguruko laginetatik isolatzen diren espezie saprofitoak, *Micrococcus luteus* kasu. Testu honetan gizakiaren bakterio espezie patogeno primario guztiak eta patogeno oportunistak izan daitezkeen espezie batzuk aipatuko dira. Patogenoak ez diren bakterioak Mikrobiologia Orokorreko testuetan agertuko dira.

Egin berri dugun **sailkapen** hau, balio praktikoa badu ere **ez da** batere **zehatza**. Alde batetik, *Salmonella*-ren eramaile osasuntsu den pertsona batentzat *Salmonella* espeziea “patogenoa”, hau da, kaltegarria dela esateak ez dauka zentzurik, berari kalterik ez diolako egiten. Beste aldetik, gero eta gehiago, orain arte saprofitoak edo mahaikideak kontsideratzen ziren bakterio espezieak gaixotasun kasu batzuen erantzule direla

frogatzen ari da. Gainera, espezie berean andui batzuk besteak baino birulentoagoak dira: adibidez *Haemophilus influenzae* espeziearen andui kapsuladunek meningitisa sortzen dute eta kapsulatu gabekoek ez. Eta, jakina, pertsona osasuntsuak zeintzuk diren esatea ere ez da erraza, immunogutxipen batzuk arinak eta behin behinekoak direnez ohartu gabe izaten ditugulako.

Egia esateko bakterio patogenoen birulentzia ezin da ikertu isolaturik, ostalaria kontuan hartu gabe. Bakterioek eragindako **gaixotasun infekziosoak ostalari baten defentsa mekanismoen eta bakterio andui baten birulentzia faktoreen arteko oreka galtzearen ondorio** dira. (4.1.irudia). Bakterio patogenoen helburua ostalariaren bizkarretik ugaritzea da, eta ez ostalaria kaltetzea, eta gutxiago ostalaria hiltzea, bakterio populazio parasitoarentzat kaltegarria izango litzatekeelako. Bakterio patogeno batentzat arrakasta handiena, aitzitik, ahalik eta energia gutxien xahutuz eta ostalariari ahalik eta kalte txikien eraginez bere bizkarretik bizi eta ugalketa handiena lortzea da. Horregatik askotan ostalari batekin bizitzera egokitu gabe dauden bakterioek kalte handiena eragiten dutenak dira.



4.1.irudia: Gaixotasun infekziosoak ostalari baten defentsa mekanismoen eta bakterio andui baten birulentzia faktoreen arteko oreka galtzearen ondorio da.

Gaixotasun infekziosoen bilakaera

Bakterio patogenoak ostalariaren ugaltzea infekzioa deitzen da, eta infekzio prozesu gehienetan hurrengo faseak bereizten dira:

1. Kolonizazioa. Gizakiaren larruazal eta mukosetako epitelioak bakterioak etenarazteko oso muga eraginkorrak dira. Etengabe milaka bakterioekin kontaktuan egon arren, espezie gutxi batzuk gure azaleko ehunetan finkatu eta han ugaritzeko gai dira. **Infekzio sarbide** hauen kolonizazioa, ia beti, ezinbestekoa da ondorengo inbasioa gertatzeko.

Ostalariaren zeluletan bakterioen **atxikidura** espezifikoa da. Hau da, bakterioen azalean dauden egitura batzuk, gehienetan proteinak, ostalariaren zelula batzuen mintzean molekula errezeptore egokiekin elkartzten dira eta elkarketa hauek espezifikoak eta indartsuak dira, mukia edo beste jariakinek bakterioak ez eramateko. Egitura hauek **adhesinak** deitzen dira eta bakterio patogenoentzat birulentzia faktore garrantzitsuak dira.

Borrelia eta *Rickettsia* espezieek gure kanpoko mugak zeharkatzeko beste bide bat aurkitu dute: artropodoen ziztaden bidez odol zirkulaziora zuzenean joatea. Aipatutako salbuespenak aparte, bakterioek eragiten dituzten beste infekzio guztietan adhesinen bidezko kolonizazioa ezinbesteko pausua da.

2. Inbasioa: Behin larruazala edo mukosak kolonizatu eta gero bakterio patogeno gutxi batzuk han ugaritzen dira, infekzio lokalak eraginez, eta ekoizten dituzten toxinen bidez ostalariaren beste ehunetan kalteak eragiten dituzte. **Infekzio toxigeniko** hauen ereduak *Corynebacterium diphtheriae* da. Bakterio hau faringeko epitelioan atxiki eta han ugaritzen da faringitisa eragiten, baina ekoizten duen exotoxina difterikoak, odolletik hedatua, difteriaren sintomak eragiten ditu.

Beste espezie batzuk epitelioa kolonizatu ondoren alboko eta beheko ehunetara hedatzen dira infekzio gero eta sakonagoa eragiteko. Erisipela sortzen duten *Streptococcus pyogenes* anduiak, adibidez, larruazaletik dermiseraino hedatzen dira **hurbiltasuna** dela medio.

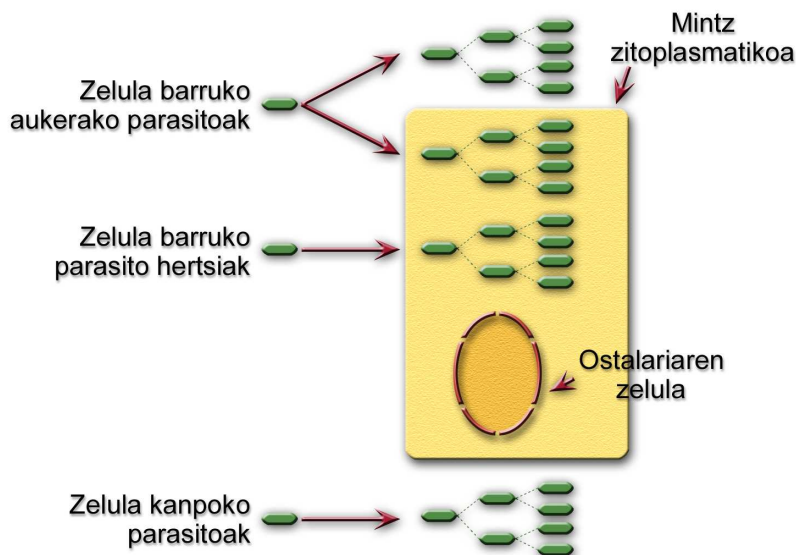
Dena den, bakterio patogeno gehienak mukosen **epitelioak kaltetu gabe zeharkatzen** dituzte barruko ehun eta organoetara joateko eta han ugaritzeko.

3. Hedapena: Bakterio patogenoak, infekzio sarbidetik alboan dauden **odol hodietara** edo hodi **linfatikoetara** hedatu ondoren, arin joango dira bakoitzak nahiago duen organoetara. Espeziearen arabera hedapen hori lortzeko bideak bi izango dira.

Batzuk (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*,...) ostalariaren **zelulen artetik** hedatzen dira. Bakterio hauentzat fagozitosia ekiditea funtsezkoa da, eta horretarako baliagarriak diren egiturak, **kapsulak** adibidez, birulentzia faktore nagusiak dira.

Beste bakterio batzuk ostalariaren **zelulen barruan** sartu eta ugaritzeko gai dira (4.2. irudia). Hauetariko gehienentzat zelula barruan egotea aukera bat da; beraz, zelula barruko aukerako parasitoak dira. *M.tuberculosis*, *Legionella* edo *Brucella*, adibidez, zeluletatik kanpoan ugaritzen dira eta fagozitatua **izatekotan fagozitoen barruan**

bizirik irauteko mekanismoak garatzen dituzte. Sistema linfatikotik edozein lekutara hedatuko dira bide honetatik. *Legionella*, zelula eukariotoak inbaditu eta barruan ugaltzeko egokitu da bizileku naturalean amebak parasitatzeko, baina, mekanismo berak, infekzioak eragiten dituenean, makrofagoak parasitatzeko balio zaio¹. *Rickettsia*, *Coxiella* eta *Chlamydia* generoen espezie patogenoentzat ostalariaren zelulen barruan egotea ezinbestekoa da, oinarrizko funtzio metaboliko batzuk berez egiteko gaitasuna galdu dutelako.



4.2.irudia: Zelulen kanpoko eta zelulen barruko bakterio parasitoak.

4. Defentsa mekanismoen gainditzea: Behin ostalaria inbaditu eta gustukoa den lekura heldu ondoren, patogenoaren helburua bizileku berri honetan ugaltzen jarraitzea -eta honela bakterioen populazioa luzaro mantentzea- da. Horretarako ostalariaren erantzun immunearen mekanismoak gainditu beharko ditu. Ostalari osasuntsuen erantzun mekanismoek bakterioen infekzio gehienak ekidin edo laster kontrolatzeko oso eraginkorrak dira. Hala eta guztiz bakterio patogenoek fagozitosiarengandik, konplementuarengandik eta antigorputzengandik edo zelula zitotoxikoengandik ihes egiteko hamaika bide garatu dute, birulentzia faktoreak izango direnak.

5. Ostalariaren baldintzetara egokitzapena. Bakterioak birsortzeko behar dituzten elikagaietatik eskasena dira ugalketa mugatuko dutenak. Patogeno gehienentzat elikagai mugatzaile hori burdina da, kanpoko inguruetan burdin askea ugaria bada ere ostalariaren barruan gehiena bahituta dagoelako proteina batzuetan. Horregatik espezie patogeno batzuek siderofoaok garatu dituzte, hau da, ostalariaren laktoferrinari edo transferrinari burdina kentzeko sistema entzimatiakoak. **Siderofoaok** edukitzeak bakterio populazioa abiadura handiz ugaritzea ahalbidetzen du eta, abiadura hori mekanismo immuneak gainditzeko abantaila denez, siderofoaok birulentzia faktoreak direla diogu.

6. Ostalariaren kaltea: Lehen esan dugunez bakterio parasitoen helburua ostalariaren lepotik ugaritzea da, baina ez kalte sortzea. Beraz, bakterio patogenoen eboluzio egokiena mahaikideak bihurtzea izango litzateke. Izatez “patogenoek” sortutako infekzio asko sintomarik gabekoak dira; beraz, **infekzioak ez du beti gaixotasuna**

ekartzan. Zoritxarrez infekzio batzuek ostalariaren gaixotasuna eta baita heriotza ere eragin ditzakete **kalte mekanismo** zuzen edo zeharkakoen bitartez.

Bakterioek inbasio prozesuan zehar **zelula batzuen lisia eragiten** dituzte **zuzenean**, eta askotan **exotoxinak** sortzeko gai dira. Exotoxinek, normalean mekanismo entzimatikoen bidez, ostalariaren beste zelula asko suntsitu ahal dituzte. Bakterio patogeno gram-negatiboek bestalde, exotoxinak sortu ala ez sortu, beti dute osagai toxiko bat bere kanpoko mintzean, lipopolisakaridoaren A lipidoa edo **endotoxina** hain zuzen.

Horretaz aparte, bakterioen infekzioak eragiten duen erantzun immunea (inflamazioa, konplementuaren aktibitatea, zitotoxizitatea,..) ostalariaren zelulentzat kaltegarria izan daiteke; **kalte immunopatologiko** hauek **zeharkako** kalteak deitzen ditugu.

Bakterioen birulentzia faktoreak

Beraz, defentsa mekanismoak gaindituz ostalaria kolonizatu eta inbaditzeko, ostalariaren barruan ugartu eta haien zelulak kaltetzeko balio dituzten bakterioaren ezaugarriak, egiturak edo ekintzak, birulentzia faktoreak deitzen dira. Honela birulentzia faktoreak bost taldeetan sailka daitezke:

Adhesinak. Kolonizazio faktoreak edo adhesinak bakterioen azalean dauden molekulak dira. Espezie batzuek, gram-negatiboak bereziki, proteinazko luzapenak, hau da, pili edo **finbriak** erabiltzen dituzte ostalariaren zeluletan atxikitzeko. *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* espezieak, *Neisseria gonorrhoeae* eta *Neisseria meningitidis* infekzio sarbideetan atxikitzen dira pilien bidez.

Gram-positibo batzuk **hormako beste osagai** batzuen bidez atxikitzen dira. Honela *Streptococcus pyogenes*-ek M eta F hormako proteinak erabiltzen ditu eta *Staphylococcus aureus* hormako azido lipoteikoikoen bidez atxikitzen da.

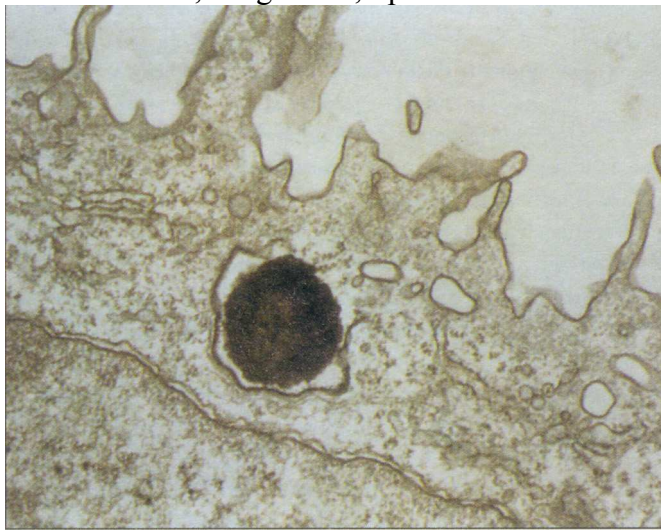
Beste kasuetan adhesinak **kaspsula edo sasikapsulako polisakaridoak** dira. *Pseudomonas aeruginosa*, adibidez, ekoiztutako polisakaridoen bidez gainazal laueta atxikitzen da eta biogeruza mukitsuak eratzen ditu, eta *Streptococcus mutans*-ek glukanoa ekoizten du hortzen esmaltean atxikitzeko.

Inbasinak. Ostalariaren ehunen inbasioan inplikaturiko egiturak eta mekanismoak hainbat motatakoak dira. Kasu batzuetan inbasioarekin loturiko geneak plasmidoetan daude, *Shigella*-n adibidez, eta beste askotan kromosoman.

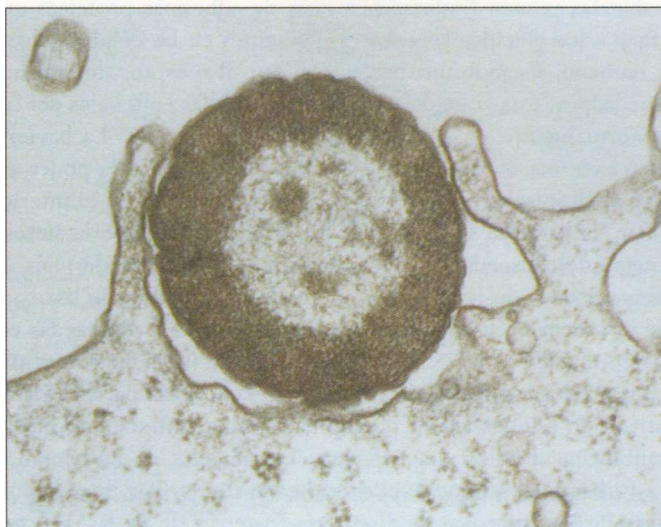
Orain dela urte batzuk mikrobiologoek bakterio patogenoak hiru taldetan sailkatzen zituzten: toxigenikoak, inbasiboak eta mistoak., baina mekanismo patogenikoak ikertu ahala, eskema hori apurtu izan behar dute. Alde batetik gram-negatibo zein gram-positibo espezie inbasibo batzuetan zenbait exotoxina aurkitu dituztelako, eta beste alde batetik lehen toxigeniko hutsak kontsideratzen ziren bakterioak ostalariaren zelulak inbaditzeko gai ere direla egiaztatu dutelako. *Bordetella pertussis* kasuan adibidez, hormako hemaglutininak aldi berean adhesina eta inbasina moduan joka dezakeela dirudi². Beste kasu askotan inbasio mekanismo zehatzak ez ditugu oraindik identifikatu.

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes* (4.3.irudia) eta orotara ostalariaren **zelulen arteko inbasioa** eragiten duten bakterioek azido hialuronikoa, fibrina eta gure

zelulen artean dauden beste substantziak desegiteko **exoentximak** ekoizten dituzte: hialuronidasak, koagulasak, lipasak eta abar.



(a) 1 μm



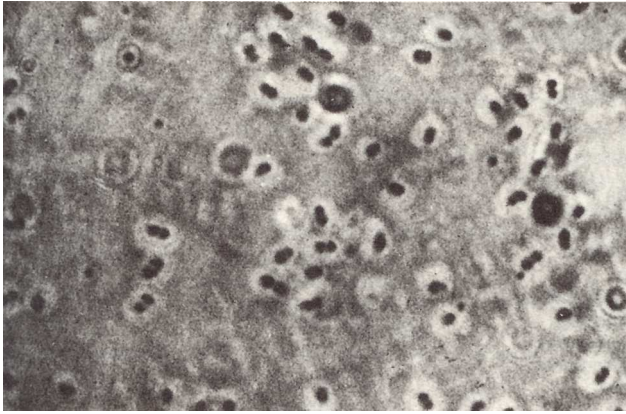
4.3. irudia: *S.pyogenes*. Inbasioa.

Ostalariaren defentsak ekidin edo gainditzeko balio duten faktoreak.

Ostalariaren defentsa-mekanismoak ekiditeko edo gainditzeko balio duten faktoreak birulentzia faktoreak izango dira. Hauetariko garrantzitsuenak hurrengoak dira:

- **Kapsula antifagozitikoak.** Bakterio espezie askotan kapsula duten anduiak, kapsularik gabekoak baino birulentoagoak dira. *Streptococcus pneumoniae*-k polisakaridozko kapsula baten bidez fagozitosia ekidin eta arnas-traktua inbaditzen du (4.4.irudia). Laborategian behin eta berriro haziz, kapsula sintetizatzeari uzten dio eta kapsularik gabeko andui hauek, animaliei txertatuak ere, ez dute gaixotasunik sortuko, abirulentoak bihurtu direlako.

Antifagozitikoak izateaz aparte kapsula batzuen osagaiek konplementuaren finkapena oztapatzen dute.



4.4.irudia: *Streptococcus pneumoniae*. Kapsula.

- **Zelula barruko ugalketa.** *Legionella*, *Brucella*, *Salmonella*, *Listeria* edo *M.tuberculosis* bezalako zelulen barruko parasitoek fagozitosiaren azken urratsa huts egiteko zenbait mekanismo garatu dituzte. Hau da, fagozitosia gertatu eta fagosoma barruan egon arren ez dira suntsituak izango, aitzitik ugaltzen jarraituko dira makrofagoen barruan. Oraindik ez dira kasu guztien mekanismo zehatzak argitu, baina bat baino gehiago daudela dirudi. Bakterio batzuek, *Legionella pneumophila*-k edo *Salmonella thyphimurium*-ek adibidez, **lisosomen eta fagosomaren arteko fusioa inhibitzen** dute, eta honela fagosoma barrukoa ez da azido bihurtuko. Beste batzuek, *R. Rickettsiae* bezala, **fagosomatik ihes eginez** zitoplasmara joaten dira ugaritzeko. Fagolisosomaren **inguru azidoa gustukoa** dutenak ere aurkitzen dira, *Coxiella burnetti* eta *Rickettsia* generoko beste espezie batzuk alegia.

- **Konplementuari erresistentzia.** Aipatutako zelulen barruko parasitoak diren bakterio guztiek erantzun immune humoral saihesten dute, eta konplementuak eta antigorputz espezifikoek haiengan dute eragina soilik zelula batetik besterako bidean.

Horretaz aparte bakterio gram-negatiboetan konplementua finkatzen duen azaleko osagai nagusia lipopolisakaridoa da, O kateak hain zuzen ere. Patogeno batzuek, *N.meningitidis* edo *H.influenzae* besteak beste, azido sialikoa O kateekin elkartuz **konplementuarekiko erresistenteak diren lipopolisakaridoak** eratzen dituzte. Beste gram-negatiboen O kateak izugarri luzeak dira, eta konplementua aktibatzen arren, mintza erasotzeko konplexuek ezin dute bakterioen kanpo mintza eragin, urrunegi geratzen delako.

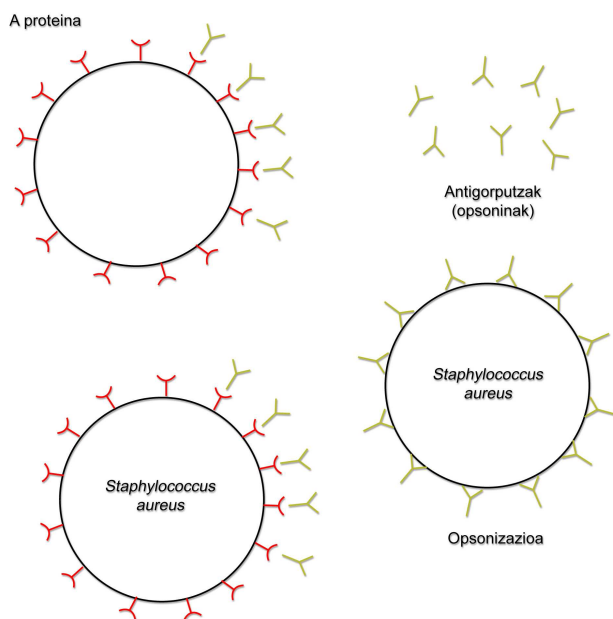
Azkenean, beste batzuek, *Pseudomonas aeruginosa*-k egiten duen moduan, konplementuaren proteinak desegiten dituzten exoenzimak kanporatzen dituzte, esate baterako elastasa.

- **Antigenoen aldaketak.** Bakterio patogeno batek bere antígeno nagusietan aldizkako aldaketak eraginez, sortutako antigorputzak zaharkituak uzten ditu. Adibidez, *N.gonorrhoeae*-ren hormako proteinentzat aldaera genetiko bat baino gehiago dago. Noizbehinka **fase aldaketak** gertatzen dira, eta sintetizatzen ari den proteinaren transkripzioa etenarazi ondoren, beste aldaera transkribatu eta sintetizatzen hasten dira. Funtzio baliokidea izan arren, proteina bi hauek immunologikoki desberdinak dira eta lehenak eragindako antigorputzak ez dira bigarrenarekin elkartuko.

Antigenoen aldaketak beste kasu askotan gene bakar batean gertatutako berrantolaketaren ondorioak dira. *Borrelia recurrentis* sukar itzulkorren eragilea da eta ostalari baten infekzioan zehar **antigenoen aldaketak** izaten ditu. Honela, lehenengo sukaraldian antigorputzek odolean dauden borreliak neutralizatzean bukatzen da, baina, ehunetan ezkutatuta geratu diren borreliak antigeno berriak sintetizatzeari ekiten diote eta dauden antigorputzek ez dute balio borrelia berri hauek neutralizatzen. Ondorioz, sintomarik gabeko aldi baten ondoren, infekzioa eta sukarra itzultzen dira.

S.typhimurium, *S.pyogenes*, *E.coli*, *N.gonorrhoeae* eta beste bakterio patogeno askoren populazioak **antigenoen aldaera** edo hainbat seroaldea dituzte eta horregatik behin eta berriro infektatzen gara espezie patogeno berarekin, seroaldea batek eragindako erantzuna beste seroaldea baten aurrean ez duelako babesik ematen.

- **Antigenoen ezkutapenak.** Bakterio patogeno batzuek ostalariaren molekulak erabiltzen dituzte haien azaleko antigenoak ezkutatzeko, erantzun immunearengandik babesa lortzeko asmoz. *S.aureus*-en A proteinak eta *S.pyogenes*-en G proteinak antigorputzen Fc aldea lotzen dute, eta honela azaleko antigenoak antigorputzez estalita geratzen dira, baina ez opsonizatuta (4.5. irudia). *Treponema pallidum*-ek bere aldetik ostalariaren fibronektinaz estaltzen ditu bere antigenoak.



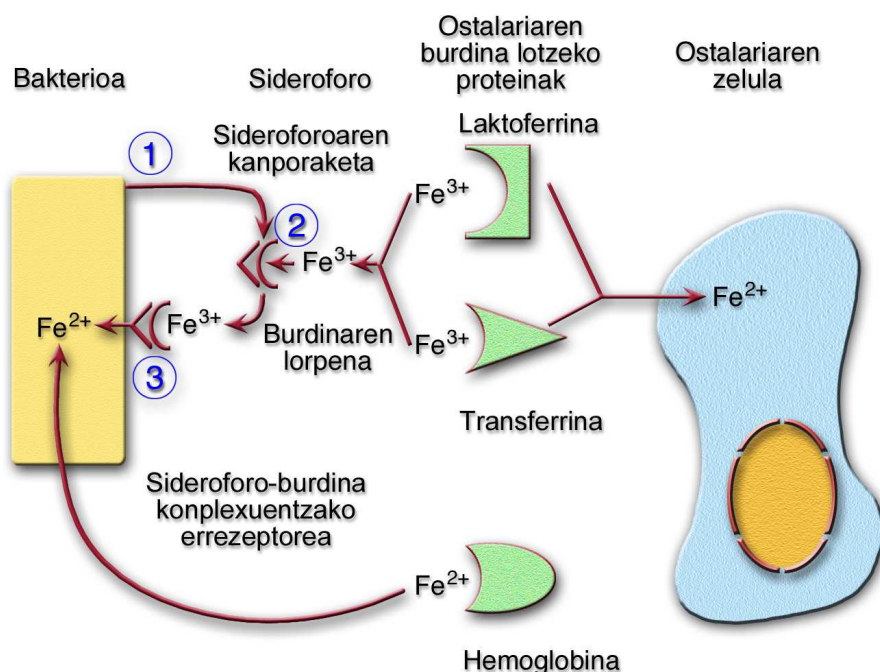
4.5.irudia: . *S.aureus*-en A proteinek antigorputzen Fc aldea lotzen dute, eta honela azaleko antigenoak antigorputzez estalita geratzen dira, baina ez opsonizatuta.

- **A Ig-rako proteasak.** Ostalariaren mukosetan hazten diren bakterio patogeno askok A isotipoko antigorputzak apurtzeko entzimak kanporatzen dituzte kolonizazioa errazteko. *Neisseria* patogenoak, *H.influenzae* eta *S.pneumoniae*, adibidez, horrelako A immunoglobulinentzako proteasak sintetizatzen gai dira.

- **Beste mekanismo batzuk:** Erantzun immune espezifikoak ekiditeko beste mekanismo batzuk aurkitu dira bakterio patogenoetan. **Infekzio kronikoak** eragiten dituzten bakterio batzuk, *M.leprae* kasu, **immunosupresio espezifikoak** sortzeko gai dira zitokinen ekoizpena, edo bestela TH1/TH2 linfotzen arteko oreka aldaraziz.

Beste infekzio batzuk **iraunkorrak** dira, erasoaldi akutua kontrolatu arren, erantzunarengandik **babestuta dauden lekuetan** bakterio gutxi batzuk bizirik irauten dutelako. *Salmonella typhi*, sukar tifoidea eragin ondoren behazun maskurian geratzen da. *Brucella abortus* ganaduen titi guruinetan eta *Leptospira interrogans* marraskarien giltzurruneko tubuluetan geratzen dira.

Siderofoeroak. Odolean burdin asko egon arren, bakterio parasitoek ezin dute besterik gabe burdin hori eskuratu, eritrozitoen hemoglobina edo plasmako transferrina proteinetan sartuta dagoelako. Modu berean, mukosetako jariakinetan dagoen burdina laktoferrinan finkatuta dago. Burdina **eskuratzeko ostalariaren proteina horiekin lehian irabazteko** espezie patogeno batzuek siderofoeroak, hau da, burdinarekiko kidetasun handiko proteinak ekoizten dituzte (4.6.irudia). Adibidez, *Escherichia coli*-ren aerobaktina, *Neisseria meningitidis*-en meningobaktina edo *Salmonella*-ren enterokelina siderofoeroak dira. Siderofoeroak garrantzizko birulentzia faktoreak izan daitezke. Honela, mutazio batengatik enterokelinak sintetizatzeko gaitasuna galdu duten *Salmonella* anduiak ez dira birulentoak.



4.6.irudia: Bakterioen siderofoeroek laktoferrina eta transferrina proteinekin lehian daude burdina eskuratzeko.

Toxinak

- **Endotoxina.** Bakterio gram-negatiboaren lipopolisakaridoaren alde lipidikoa, **A lipidoa** hain zuzen, endotoxina deitzen da, askatzen bada, ostalariarentzat eragin toxikoak dituelako. A lipidoaren molekula glukosaminazko disakarido bati elkartutako kate luzeko azido koipetsuez eta fosfatoz osatuta dago. Nahiz eta osaketan espeziaren arabera aldaketa txiki batzuk egon, endotoxina guztien eragin **biologikoak** funtsean berdinak dira:

1. Sukarra.
2. Leukopenia eta ondoren leukozitosisia.
3. Konplementuaren aktibazioa.
4. Interferoia, TNF eta 1-IL, 6-IL eta 8-IL zitokinen sintesia.

5. Mitogenizitatea.
6. Prostaglandinen sintesia.
7. Hipotermia.
8. Hezur muinean nekrosia.
9. Odol presioaren beherakada.
10. Koagulazio hedatua.
11. Shock endotoxikoa.

Eragin hauetariko batzuk (konplementuaren eta zitokinen aktibazioak), neurrian, infekzioa kontrolatzeko lagungarriak izan arren, endotoxina molekula asko askatzen direnean oso kaltegarriak izan daitezke ostalariaren organoentzat, eta batzuetan, **shocka** dela eta, **heriotza** ekartzen dute, baina endotoxina normalean bakterio gram-negatiboek kanpo mintzean sartuta dago eta ez da solugarria. Beraz, eragin toxikoak soilik endotoxina askatzen denean somatzen dira. *Neisseria meningitidis*-ek, adibidez, ugaltzeko behar dituen lipopolisakaridozko molekulak baino gehiago sintetizatu eta besikula moduan askatzen ditu meningitisaren kalte toxikoak eragiteko. Konplementuak edo fagozitoek suntsitutako bakterio gram-negatiboek ere endotoxina askatu dezakete. Antibiotiko bakterizidek batzuetan bakterio gram-negatibo asko aldi berean apurtuz shock endotoxikoa eragin ahal dute.

Ezaugarriak	Exotoxinak	Endotoxina
Izaera kimikoa	Proteinak	Lipopolisakaridoa
Toxizitatea	Handia	Ertaina
Ekintza mekanismoa	Espezifikoa	Ez espezifikoa
Beroarekiko	Sentikorra	Erresistentea
Toxoideak	Bai	Ez
Immunogenizitatea	Asko	Gutxi
Serum antitoxikoak	Bai	Ez
Bakterio sortaileak	Guztiak	Gram-negatiboak

4.1.taula: Exotoxina eta endotoxinaren arteko aldeak.

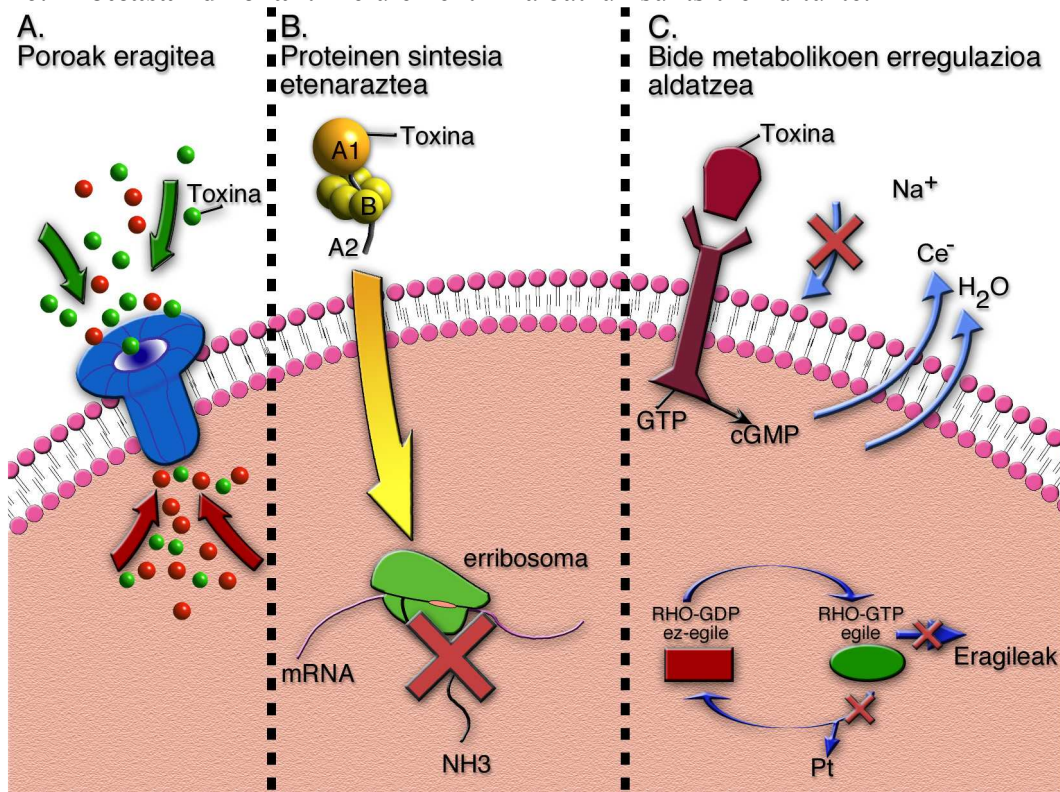
- **Exotoxinak.** Bakterioek kanporatzen dituzten **proteina solugarriak**, ostalariaren zeluletan eragin kaltegarriak badituzte, exotoxinak deitzen ditugu. Proteinazkoak eta solugarriak izateaz gain endotoxinarekin aldean beste propietate bereizgarri batzuk dituzte (4.1.taula). Bakterio gram-positibo eta gram-negatibo espezie patogeno askok exotoxina bat edo batzuk ekoizten dituzte. Askotan sortutako exotoxina, birulentzia faktore nagusia da. *C.diphtheriae*-ren kasuan, beta fagoek infektatuta ez dauden anduiek ez dute toxina difterikorik sortzen, eta horren ondorioz ez dira difteria eragiteko gai. Tetanoa, botulismoa, kolera edo *S.aureus*-ek eragindako toxikapenak antzeko kasuak dira. Beste kasu batzuetan bakterioek kanporatutako hainbat molekula toxiko identifikatu dira, baina hauen parte hartzea gaixotasunean argitzeke dago.

Exotoxina bakoitzak ostalariaren **zelula** mota **batzuekiko zaletasuna** edo tropismoa du; honen arabera sailkatuz, enterotoxinak, neurotoxinak edo leukotoxinak daudela esan dezakegu. Horretaz aparte, zelulak kaltetzeko mekanismo molekularra kontuan hartuz, lau talde nagusitan bereizten dira³ (4.2. taula eta 4.7. irudia):

12. Mintzean **poroak sortzen** dituztenak. Zitolitikoak dira.

13. **Proteinen sintesia etenarazten** dutenak . Hauek ere zelula xedeen nekrosia eragiten dute.
14. **Bide metabolikoren baten erregulazioa aldarazten** dutenak. Askotan ATP edo GTP birziklapena inhibitzen dute eta ondorioz AMP edo GMP metatu eta horrekin batera elektrolito eta ura kanporatzen dira, baina zelulak ez du beste kalterik izaten.
15. **Superantigenoak** direnak. TH linfozito klon asko aldi berean aktibatuz linfokinen gehiegizko sintesia eragiten dute.

16. **Proteasak direnak.** Zelulen entzima batzuk suntsitzen dituzte.



4.7.irudia: Exotoxinen ekintza-mekanismo nagusiak.

Metabolismo eta birulentzia. Dena den, batzuetan ez da erraza birulentzia faktorea zer den zehaztea. Erreakzio metaboliko arruntak, adibidez, ez ohi dira birulentzia faktore bezala aipatzen., baina *Helicobacter pylori* bakterioarentzat urea, ureasaren bidez, amoniako bihurtzea, urdaileko mukosaren azidotasuna neutralizatzeko eta, beraz, infekzio leku honetan ugaritzeko funtsezkoa da, eta ikuspegi honetatik birulentzia faktorea dela esan dezakegu. Modu berean, txantxarrak eragiten dituzten ahoko bakterioen kasuan, dietako azukreak metabolizatzeko hartidura bideak eta metabolismo honen produktu azidoak dira, hortza desegiten dutenak; beraz; kaltetzeko balio duten birulentzia faktoreak dei ditzakegu.

Higikortasuna eta birulentzia. Bakterio batzuk mugitzen dira naturan ekosistema berriak kolonizatzeko. Higikortasuna da janariari eta beste eragin positibo batzuei hurbiltzeko modua, eta eragin kaltegarriengandik ihes egiteko bidea. Izatez, mugitzeko egitura eta mekanismo desberdin batzuk (flageloak, IV motako adhesinak, irristapen-mekanismoak eta abar) bakterio espezie askotan garatu dira, parasitoak direnetan zein

aske bizi direnetan⁴. Beraz, oro har ezin da esan mugitzeko mekanismoak birulentzia faktoreak direnik, baina kasu partikularretan birulentziarekin zerikusi handia dute: *Neisseria gonorrhoeae* IV motako finbrien bidez arrastaka mugitzen da traktu genitaleko epiteliotik hedatuz; espiroketek, kortxo-irekigailu bezalako mugimendu bereziaren bidez, larruazala zeharkatu eta ostalaria inbaditzen dute; *Vibrio cholerae*-k muturreko **flageloaren bidez**, arin-arin igeri egiten du heste mukosen mikroileen artean barneratzeko. Zelula barruko parasitoen kasuan, parasitatutako zelulen **aktinazko zitoeskeletoak** zelula batetik bestera bultzatzeko balio dizkie, eta honela alboan dauden zelula eta ehunetara hedatzen dute infekzioa.

Antibiotikoekiko erresistentziak eta birulentzia

Antibiotiko desberdinekiko erresistentzia geneak eskuratzek, berez ez dio birulentzia gehiago ematen bakterio bati. Dena den, erresistente bihurtu diren bakterio populazioak, sentikorrak ez bezala, antibiotikoarekin tratatutako ostalarietan ugaltzeko aukera edukiko dute, eta ondorioz haien birulentzia faktoreak adierazteko aukera ere. *Pseudomonas aeruginosa* bezalako patogeno oportunisten kasuetan, adibidez, antibiotiko askoren aurreko erresistentziak dituzten anduiak oso zailak dira tratatzeko, eta zentzu honetan andui “birulentoagoak” direla esan dezakegu, hilgarritasun handiko infekzioak eragiten dituztelako.

Birulentziaren oinarri genetikoa eta erregulazioa.

Birulentzia faktoreak bakterioaren kromosoman, plasmidoetan, transposoietan edo bakteriofago lisogenikoetan idatzirik egon daitezke. Bakterio patogeno gehienak animalien zelulen aukerako parasitoak dira, eta zelularik gabeko inguru elikagarrietan bizi eta ugaritzeko gai dira. Haientzat birulentzia faktoreak kodetzen dituzten geneak ez dira ezinbestekoak bizirik irauteko, baina inguruko baldintzen arabera ostalari animaliak inbaditzea eta haien bizkarretik bizitzea abantaila ederra izan daiteke. Beraz, birulentziarekin zerikusia duten geneak **kontingentzientzako geneak** dira, egoera latzetatik populazioaren bizi iraupena ziurtatzeko baliagarriak. Horregatik, plasmido, fago edo transposoien transferentziaren bidez bakterioen espezie desberdinen artean hedatu dira eta ostalariak berak gene hauek eskuratu dituzten anduiak hautatu izan ditu.

Askotan **inguruko seinale batzuek**, besteak beste burdinaren kontzentrazioak, tenperaturak -eta ostalari barruan eta kanpoaldean aldatzen diren beste faktore batzuek-erregulatzen dute birulentziako geneen adierazpena. Gainera, orain dela gutxi ikertzaileek aurkitu dutenez, hainbat bakterio espezieetan birulentzia ez da bakterio ale bakoitzean bere kasa adierazten; populazio baten bakterio guztiek, aldi berean, espresatu edo isildu egiten dituzte birulentzia faktoreak, bakterioen arteko **seinale-sistemak** erabiliz.

