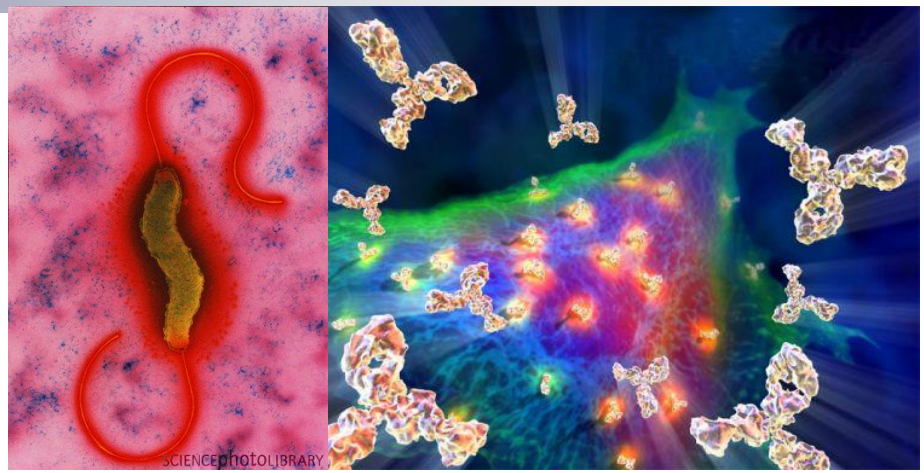


Imunski odgovor kod infekcije *Campylobacter*om *jejuni*

Prof. dr Biljana Miljković-Selimović

Otkriće

- **1886**
- Theodor Escherich publikuje eriju članaka u “Muenchener Medizinische Wochenschrift” u kojima opisuje spiralne bakterije u kolonu dece umrle od obojenja koje on naziva 'cholera infantum’.
- **1985**
- Third International Workshop on *Campylobacter,* Ottawa
- Manfred Kist prezentuje zapažanja Eschericha, koja su godinama ostala sakrivene od znatiželjne naučne javnosti

J.-P. Butzler. “From Obscurity to Celebrity” . Clin Microbiol Infect 2004; 10: 868–876

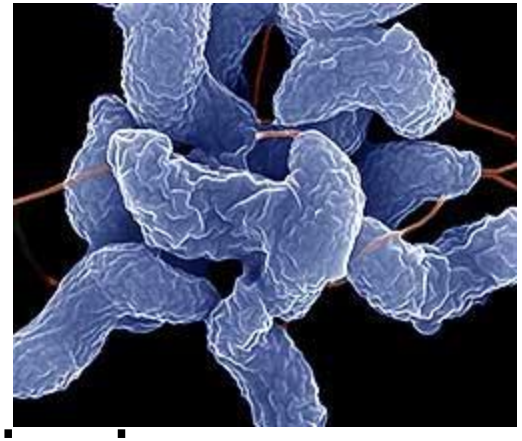
Taksonomija

- Kingdom: Bacteria,
- Phylum: Proteobacteria,
- Class: Epsilonproteobacteria,
- Order: Campylobacterales, (Garrity *et al*. 2006)
- Family *Campylobacteraceae*, (Vandamme and De Ley 1991)
- Genus: *Campylobacter*

Taksonomija

- Sve vrste koje pripadaju rodu *Campylobacter*, kao i srodne taksonomske kategorije, 1991. godine bile su klasifikovane u istu filogenetsku grupu - rRNK superfamiliju VI.

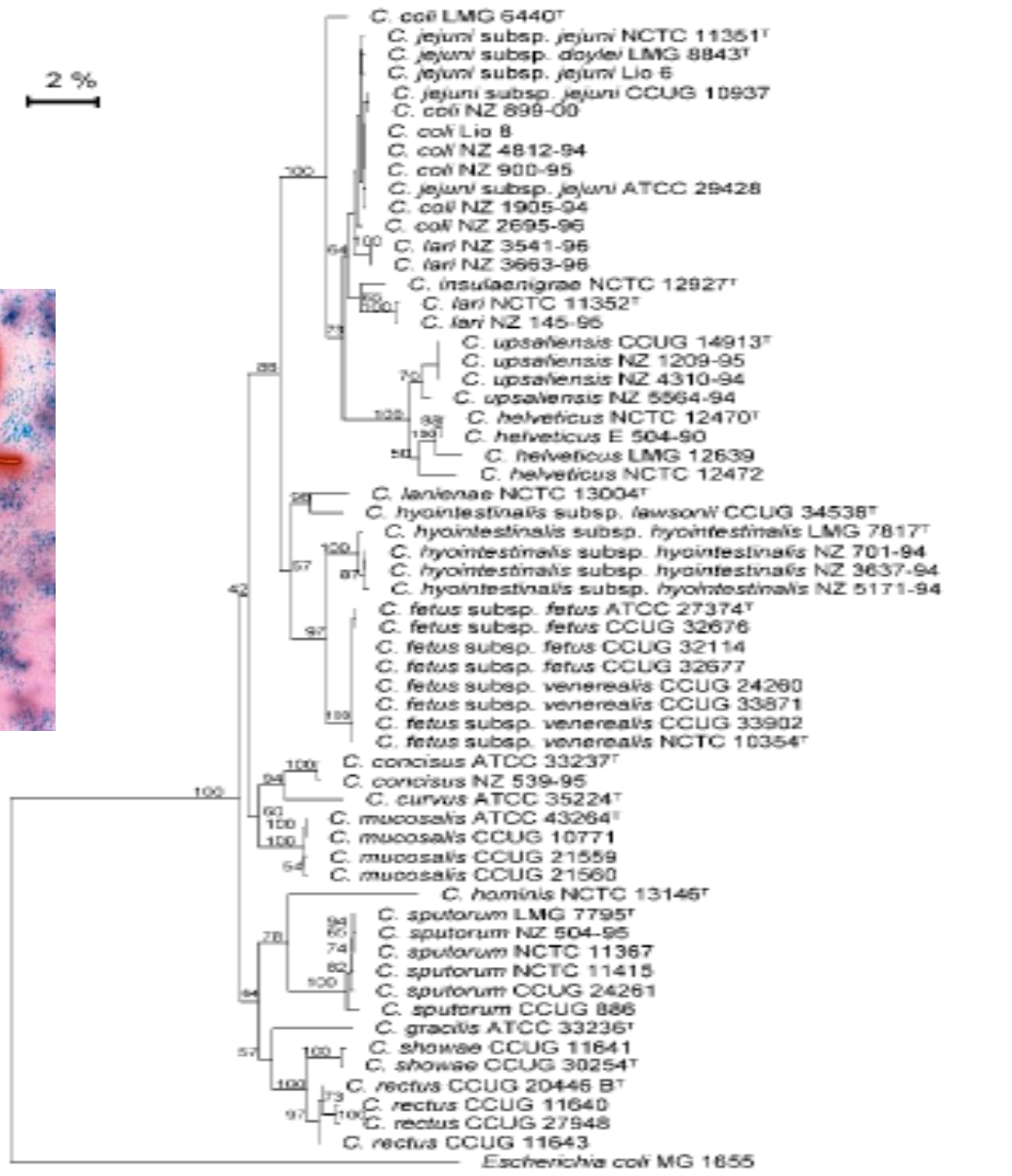
Taksonomija



- Genus *Campylobacter*

  čini 17 specijesa sa potvrđenim i publikovanim imenima i 6 subspecijesa (On, 2001; Foster et al., 2004).
- Međutim, klasifikacija još uvek nije završena: i dalje se čine napori u otkrivanju novih vrsta i kandidata za priznate vrste.

© AB Dowsett


2 %
C. coli LMG 6440T
C. jejuni subsp. jejuni NCTC 11351T
C. jejuni subsp. doylei LMG 8843T
C. jejuni subsp. jejuni Lio 6
C. jejuni subsp. jejuni CCUG 10937
C. coli NZ 899-00
C. coli Lio 8
C. coli NZ 4812-94
C. coli NZ 900-95
C. jejuni subsp. jejuni ATCC 29428
C. coli NZ 1905-94
C. coli NZ 2695-96
C. lari NZ 3541-96
C. lari NZ 3663-96
C. insulaenigrae NCTC 12927T
C. lari NCTC 11352T
C. lari NZ 145-96
C. upsaliensis CCUG 14913T
C. upsaliensis NZ 1209-95
C. upsaliensis NZ 4310-94
C. upsaliensis NZ 5564-94
C. helveticus NCTC 12470T
C. helveticus E 504-90
C. helveticus LMG 12639
C. helveticus NCTC 12472
C. lanienae NCTC 13004T
C. hyointestinalis subsp. lawsonii CCUG 34538T
C. hyointestinalis subsp. hyointestinalis LMG 7817T
C. hyointestinalis subsp. hyointestinalis NZ 701-94
C. hyointestinalis subsp. hyointestinalis NZ 3637-94
C. hyointestinalis subsp. hyointestinalis NZ 5171-94
C. fetus subsp. fetus ATCC 27374T
C. fetus subsp. fetus CCUG 32676
C. fetus subsp. fetus CCUG 32114
C. fetus subsp. fetus CCUG 32677
C. fetus subsp. venerealis CCUG 24260
C. fetus subsp. venerealis CCUG 33871
C. fetus subsp. venerealis CCUG 33902
C. fetus subsp. venerealis NCTC 10354T
C. concisus ATCC 33237T
C. concisus NZ 539-95
C. curvus ATCC 35224T
C. mucosalis ATCC 43264T
C. mucosalis CCUG 10771
C. mucosalis CCUG 21559
C. mucosalis CCUG 21560
C. hominis NCTC 13146T
C. sputorum LMG 7795T
C. sputorum NZ 504-95
C. sputorum NCTC 11367
C. sputorum NCTC 11415
C. sputorum CCUG 24261
C. sputorum CCUG 886
C. gracilis ATCC 33236T
C. showae CCUG 11641
C. showae CCUG 30254T
C. rectus CCUG 20446 BT
C. rectus CCUG 11640
C. rectus CCUG 27948
C. rectus CCUG 11643
Escherichia coli MG 1655

Taksonomija

- Novi specijesi, opisani poslednjih desetak godina su:
- *C. avium* (poultry) *C. canadensis* (*Grus americana*), *C. cuniculorum* (rabbits), *C. hominis* (humans), *C. insulinegria* (sea mammalian), *C. lanienae* (workers at abattoirs)*, C.peloridis*, *Campylobacter lari-like strains (shellfish and humans), Campylobacter troglodytis* (human), April 2011

- ***J.P. Euzéby*: *List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature* - Genus Campylobacter**

Campylobacter

- *Campylobacter* kolonizuje površine mukoza intestinalnog trakta, usne duplje ili urogenitalni trakt kako zdravih, tako i bolesnih, kako ljudi tako i životinja, posebno ptica.
- Dvanaest od 17 vrsta povezuje se sa bolestima ljudi. but major credit belongs to thermofilic campylobacters
- *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari* i *Campylobacter upsaliensis*, su etiolški agensi dijareje kod svih uzrastnih grupa u 4-15%.
- *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli* (Skirrow, 1994).
- *Campylobacter upsaliensis* i *Campylobacter lari* - mnogo ređe (Bourke et al., 1998; Van Doorn et al., 1998).
- Oboljenja životinja izazvana su *Campylobacter fetus* subsp. *fetus*, koji izaziva abortuse kod stoke i ovaca.
- *Campylobacter fetus* subsp. *venerealis*, izaziva infektivni sterilitet kod stoke (Skirrow, 1994).

Termofilni kampilobakteri

- *Campylobacter jejuni*
- *Campylobacter coli*
- *Campylobacter lari*
- *Campylobacter upsaliensis*

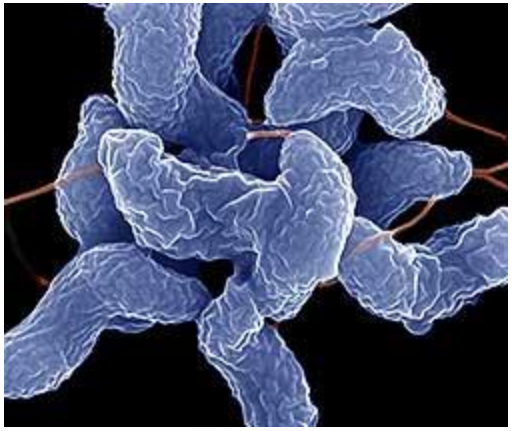


TABLE. Incidence* of cases of bacterial and parasitic infections, by year and pathogen, compared with national health objectives† - Foodborne Diseases Active Surveillance Network, United States

Pathogen	Year													National health objective†
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Bacterial														
Campylobacter	23.59	24.55	19.42	14.82	15.37	13.61	13.34	12.59	12.79	12.67	12.70	12.78	12.68	12.30
Listeria	0.46	0.47	0.55	0.46	0.34	0.27	0.26	0.33	0.27	0.30	0.31	0.27	0.29	0.24
Salmonella	14.46	13.55	13.61	16.07	14.08	15.01	16.20	14.42	14.61	14.49	14.72	14.86	16.20	6.80
Shigella	8.89	7.87	7.14	3.74	7.67	6.36	10.84	7.26	5.06	4.67	6.09	6.24	6.59	N/A§
STEC¶ O157	2.62	2.09	2.37	1.94	2.03	1.55	1.69	1.06	0.90	1.05	1.30	1.19	1.12	1.00
STEC NONO157	-	-	-	-	0.12	0.17	0.09	0.11	0.25	0.29	0.47	0.59	0.45	N/A
Vibrio	0.15	0.32	0.24	0.19	0.18	0.23	0.27	0.26	0.28	0.27	0.34	0.24	0.29	N/A
Yersinia	1.03	0.86	0.87	0.63	0.43	0.41	0.45	0.39	0.40	0.36	0.36	0.36	0.36	N/A
Parasitic														
Cryptosporidium	-	2.90	2.26	1.46	1.57	1.68	1.38	1.19	1.44	2.98	1.96	2.70	2.25	N/A
Cyclospora	-	0.31	0.04	0.05	0.06	0.09	0.11	0.04	0.03	0.15	0.10	0.03	0.04	N/A
Surveillance population (millions)	14.27	16.13	20.71	25.86	30.64	34.90	37.95	41.87	44.47	45.00	45.44	45.95	45.95	

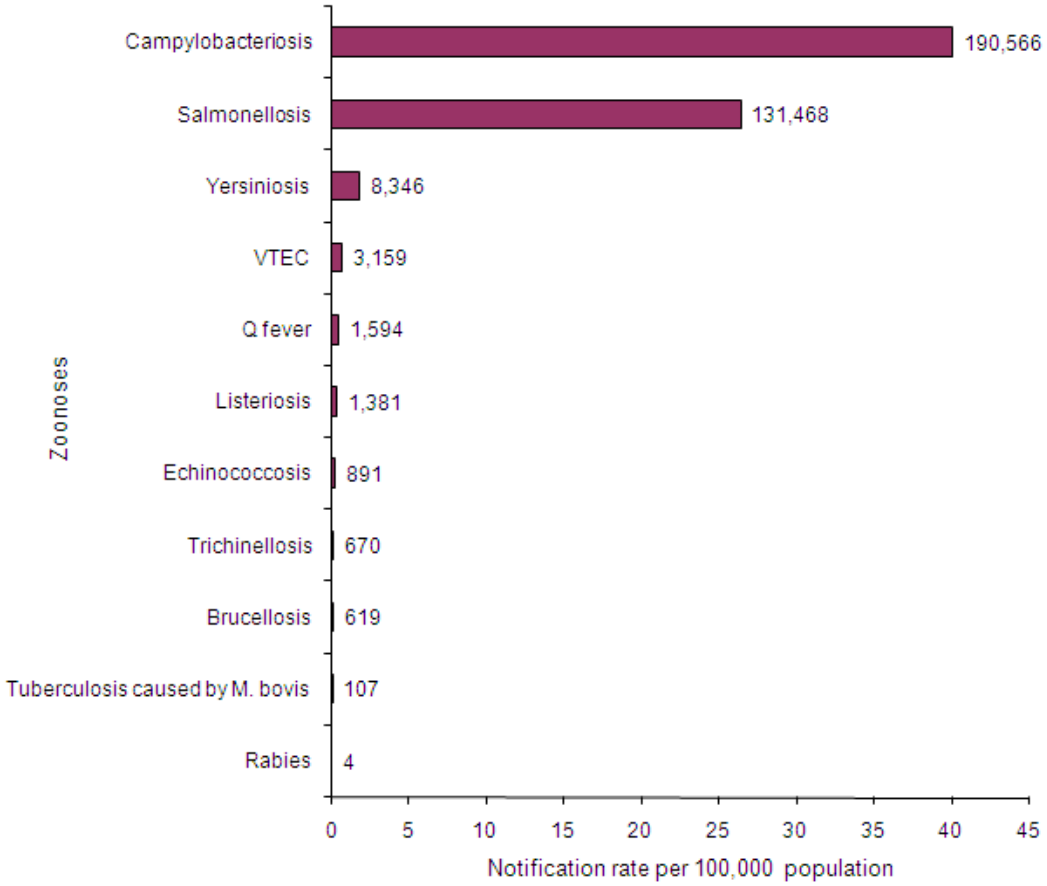
*Per 100,000 population

†Healthy People 2010 objectives for incidence of *Campylobacter, Salmonella*, and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infections for year 2010 and for incidence of *Listeria* infections for year 2010

§Not applicable because no national health objective exists regarding infection with this pathogen

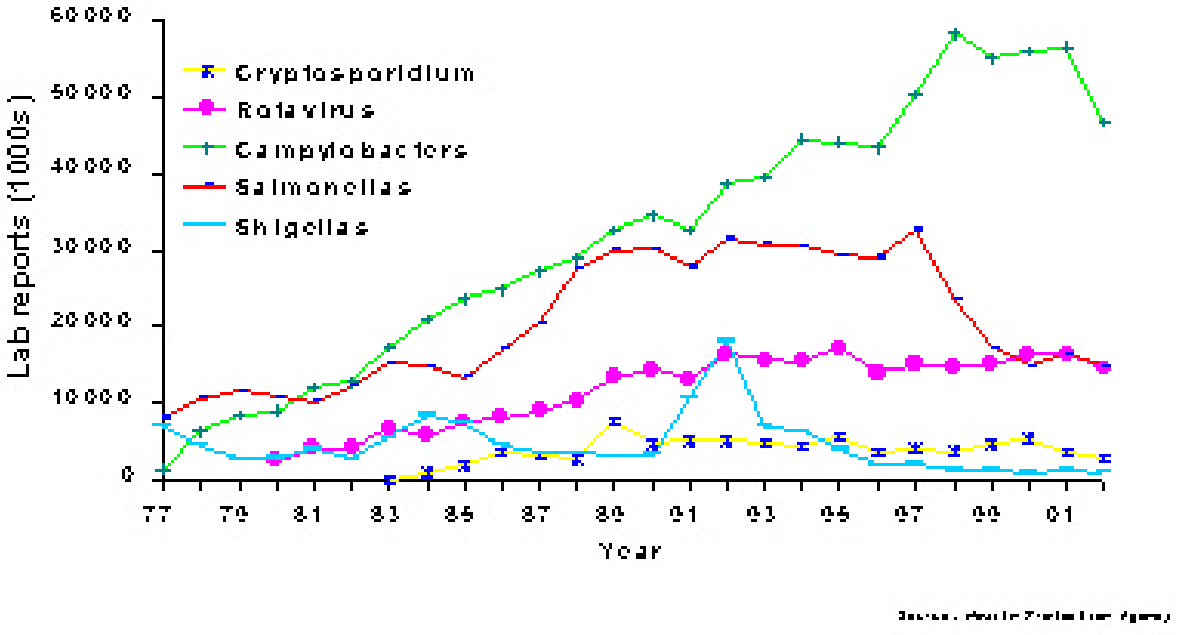
¶Shiga toxin-producing *Escherichia coli*.

Figure SU1. Reported notification zoonoses rates in confirmed human cases in the EU, 2008 (*The EFSA Journal* (2010), 1496)



Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food : Second Report on *Campylobacter*

Laboratory reporting of selected gastrointestinal pathogens in England & Wales, 1997-2002



Srbija

- 2010. godina
- 1387 saopštenih slučajeva kampilobakterioza
- 2638 salmonelloza
- 75 šigeloza
- 94 jersinioza

Termofilni kampilobakteri

Etiološki agens

- Dijareja u svim uzrastnim grupama
- Putničke dijareje
- **Klinička slika**
- Dijareja može biti krvava, sa grčevima i abdominalnim bolovima
- Kod imunokompromitovanih bolesnika, *Campylobacter* može da dospe u cirkulaciju i da izazove infekcije opasne po život.
- *Campylobacter* se češće izoluje kod dece i mladih odraslih osoba nego u drugim uzrastnim grupama.
- Moguće su teške ili produžene infekcije kod dece, starih i osoba sa oštećenim imunskim sistemom.

Posledice infekcije

- Ekstraintestinalne manifestacije
- Polazna bakterijemija, lokalizovane infekcije, septični artritis, meningitis, peritonitis, holecistitis, hepatitis, pankreatitis, apscesi, fulminantna sepsa.
- Opisano je i nekoliko slučajeva miokarditisa kao komplikacija infekcije *C. jejuni*.
- Moguća je i pojava hemolitično uremičnog sindroma.

Postinfekcijske hronične sekvele

- Dugotrajne posledice i *Campylobacterom* su:
- Guillain-Barré-ov sindrom (GBS), varianta GBS, Miller Fisher-ov sindrom (MFS)
- mišićnoskeletna oboljenja
- ‘inflammatory bowel disease’ (IBD)
- imunoproliferativna bolest tankog creva - immnoproliferative small intestinal disease (IPSID)

- U KOJIM EKOLOŠKIM NIŠAMA SE MOŽE NAĆI KAMPILOBAKTER?

A B U L R E E S H H. et al., ***Campylobacter* in Waterfowl and Aquatic Environments: Incidence and Methods of Detection.** ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY / VOL. 40, NO. 23, 2006

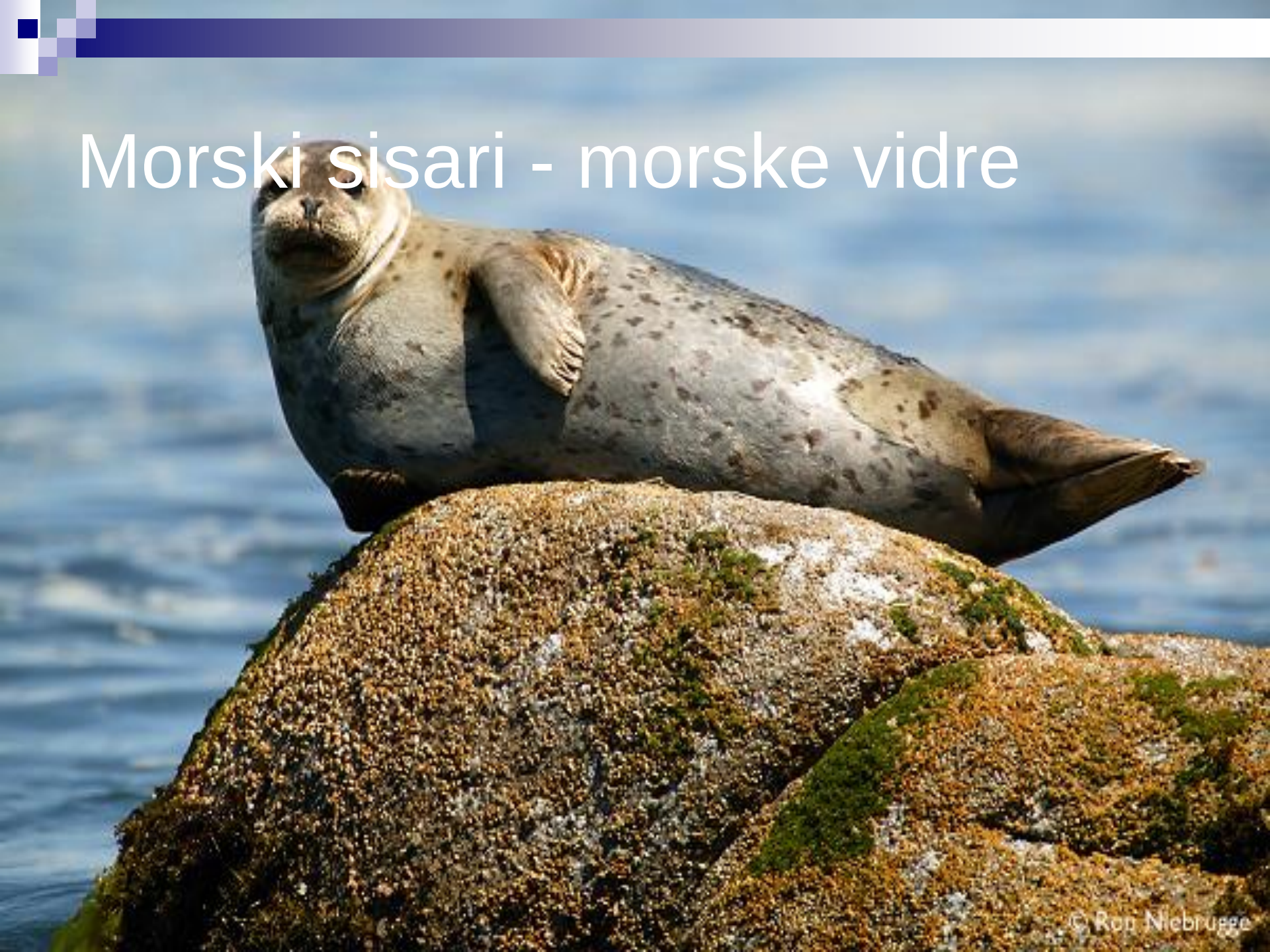
TABLE 1. Examples of Campylobacters in Environmental Waters[a]

sample type	location	N:P (%)	species identified
river, ground, and drinking water	New Zealand	42:27 (64)	not determined
drinking water and groundwater	Finland	20:8 (40)	*C. jejuni, C. coli*
river water	Lancashire, U.K.	312:134 (43)	*C. jejuni, C. coli, C. lari*
pond water	Hull and East Yorkshire, U.K.	211:98 (46)	*C. jejuni, C. coli, C. lari*
pond water	East Yorkshire, U.K.	54:19 (35)	*C. jejuni, C. coli*
seawater	Valencia, Spain	192:25 (13)	*C. jejuni, C. coli*
seawater	Lancashire, U.K.	GM[b]	*C. lari*, UPTC
runoff water	East Yorkshire, U.K.	36:7 (19)	*C. coli*
lake and pond water	Central Washington, U.S.A.	99:41 (41)	*C. jejuni, C. coli*
lake water	Greece	86:14 (16)	*C. jejuni*
groundwater	Lancashire, U.K.	72:12 (17)	*C. jejuni*
river water	Norway	60:32 (53)	*C. jejuni, C. coli, C. lari*
river water	Norway	not determined	*C. jejuni, C. coli*
stream and drinking water	New Zealand	293:162 (55)	*C. jejuni, C. coli*

Morska voda

- *Campylobacter* je za morsku vodu alohtoni infektivni agens (Bienfang et al., 2011)
- Ipak, otkriven je kod 25 od 192 uzorka dobijenih iz rekreacionih voda u marinama u Španiji, samo metodama klasične kultivacije (Alonso et Alonso, 1993)

Morski sisari - morske vidre

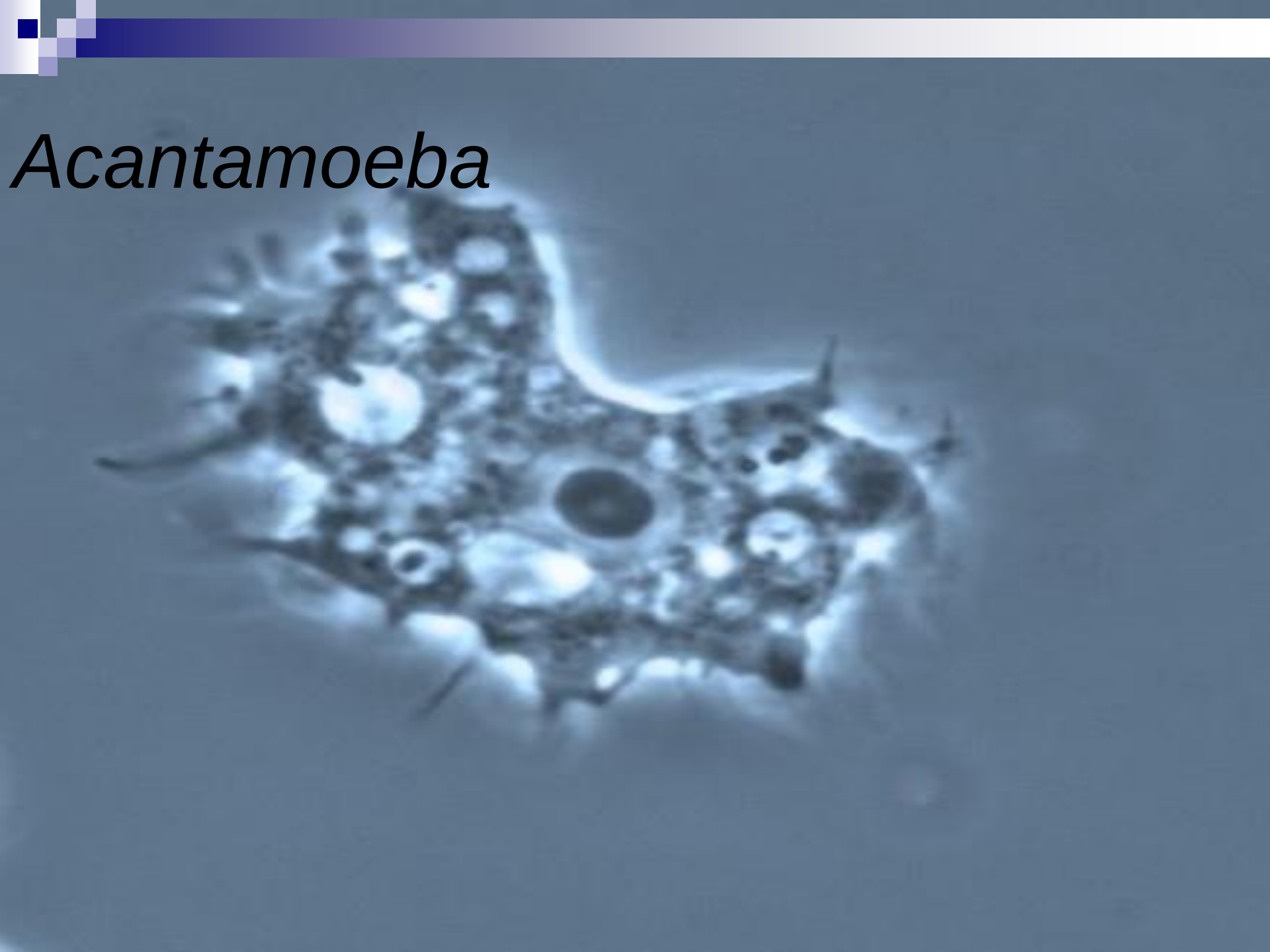


Morski sisari - slonovske foke i delfini

Morske školjke

Musca domestica

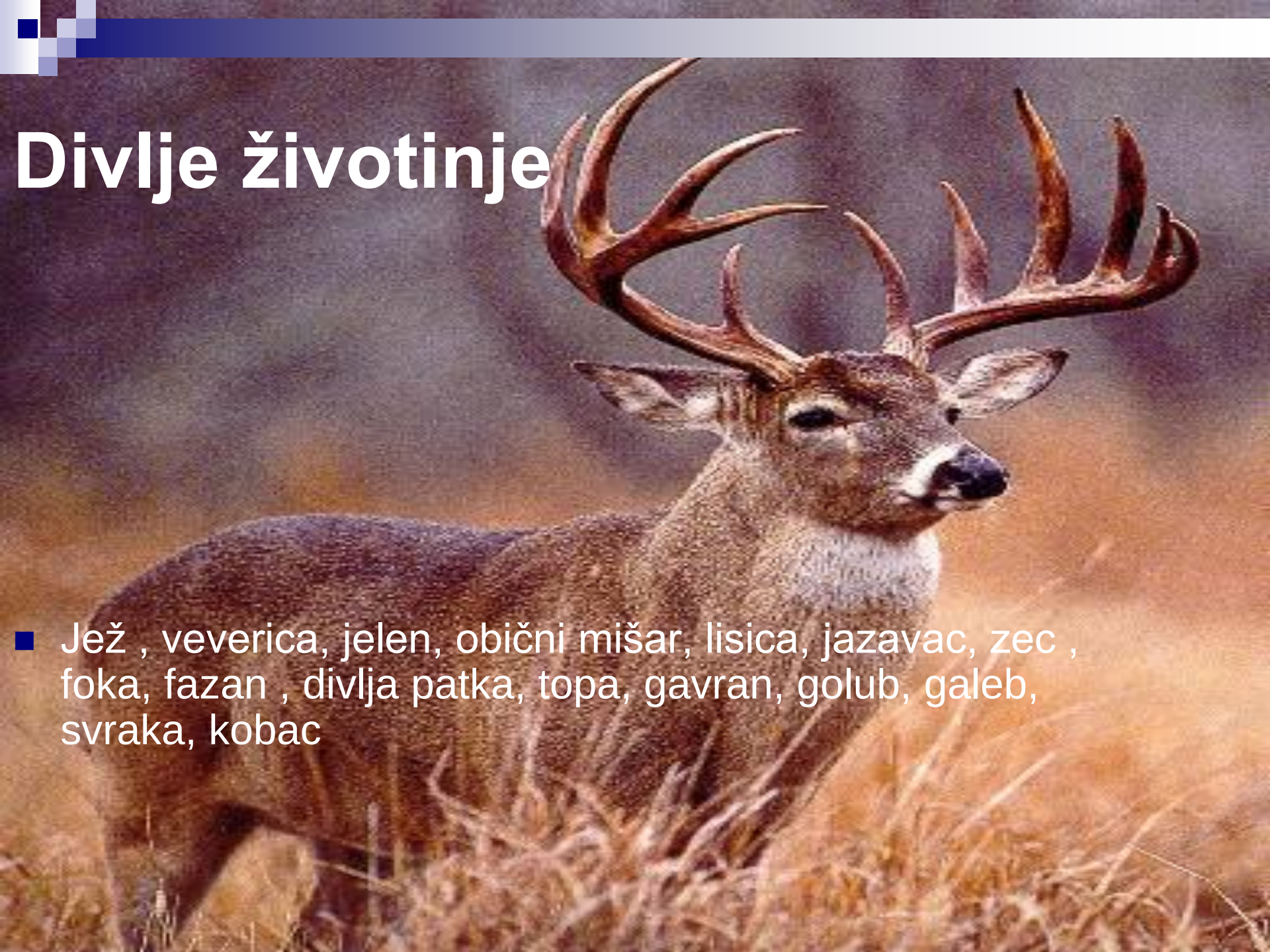
Acantamoeba



Ptice su prirodni domaćini

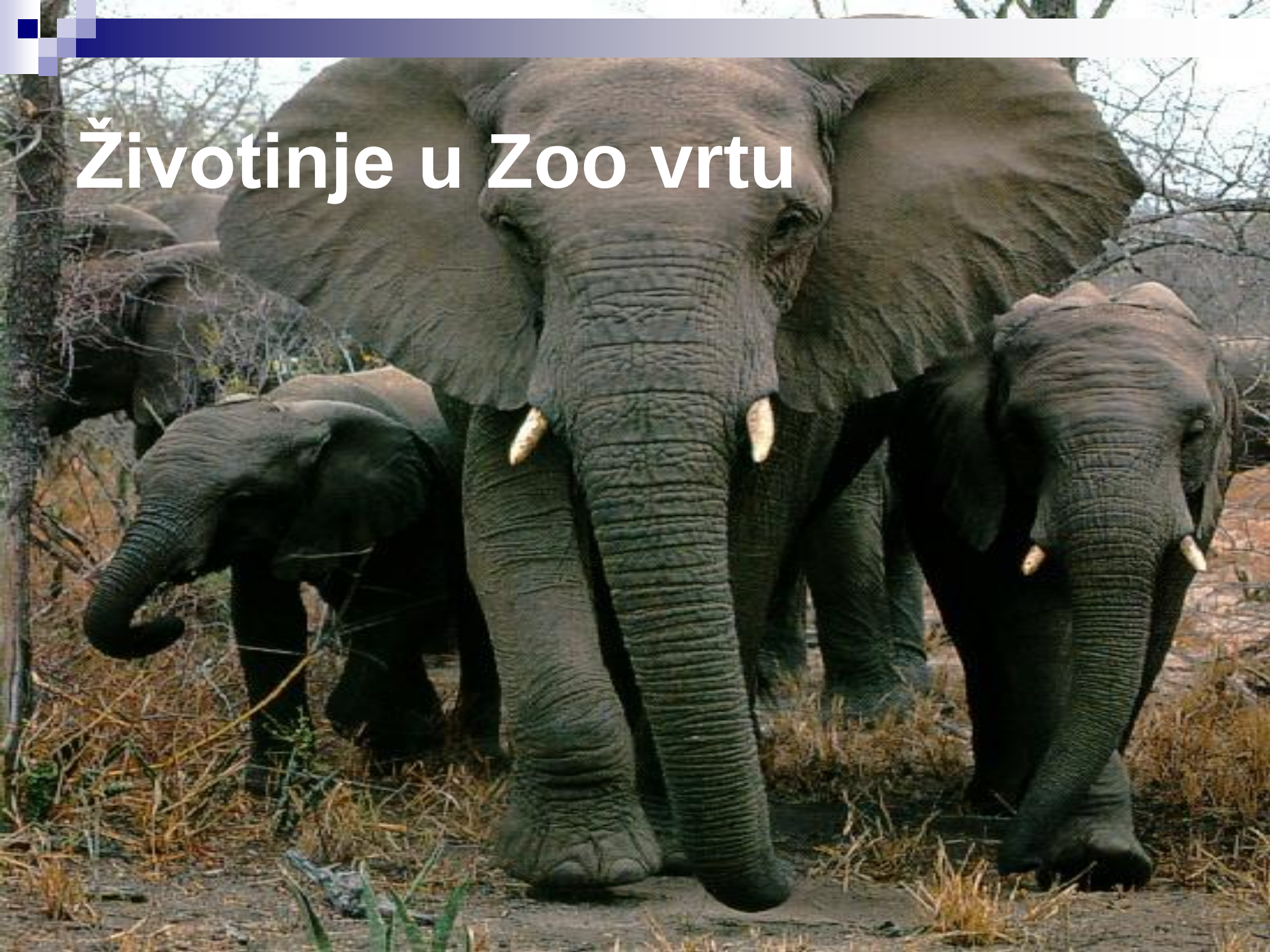
- VODENE PTICE
- U Norveškoj su guske bile uključene u 2 velike epidemije kampilobakterioze usled kontaminiranja vodovodnih postrojenja (**Varslot et al, 1996**).
- Ima dokaza da neke vrste patki predstavljaju značajan izvor kontaminacije reka (**Obiri-Danso et Jones, 1999**).

Divlje životinje



- Jež , veverica, jelen, obični mišar, lisica, jazavac, zec , foka, fazan , divlja patka, topa, gavran, golub, galeb, svraka, kobac

Zečevi


Životinje u Zoo vrtu

- Lama, *Lama glama*
- Afrički slon, *Loxodonta africana*
- Cape Hyrax, *Procavia capensis*
- Orangutan, *Pan troglodytes*
- Šimpanza, *Pongo pygmaeus*
- Gorila, *Gorilla gorilla*
- Japanski makaki, *Macaca fuscata*

Ptice

- Čileanski flamingo, *Phoenicopterus chilensis*
- Običan paun, *Pavo cristatus*
- Golub, *Columbia livia*
- Noj ,*Struthio camelus* (Misawa et al., 2000)

Ži ɔtinje u Zoo vrt

Psi

Mačke

TLO

Živina

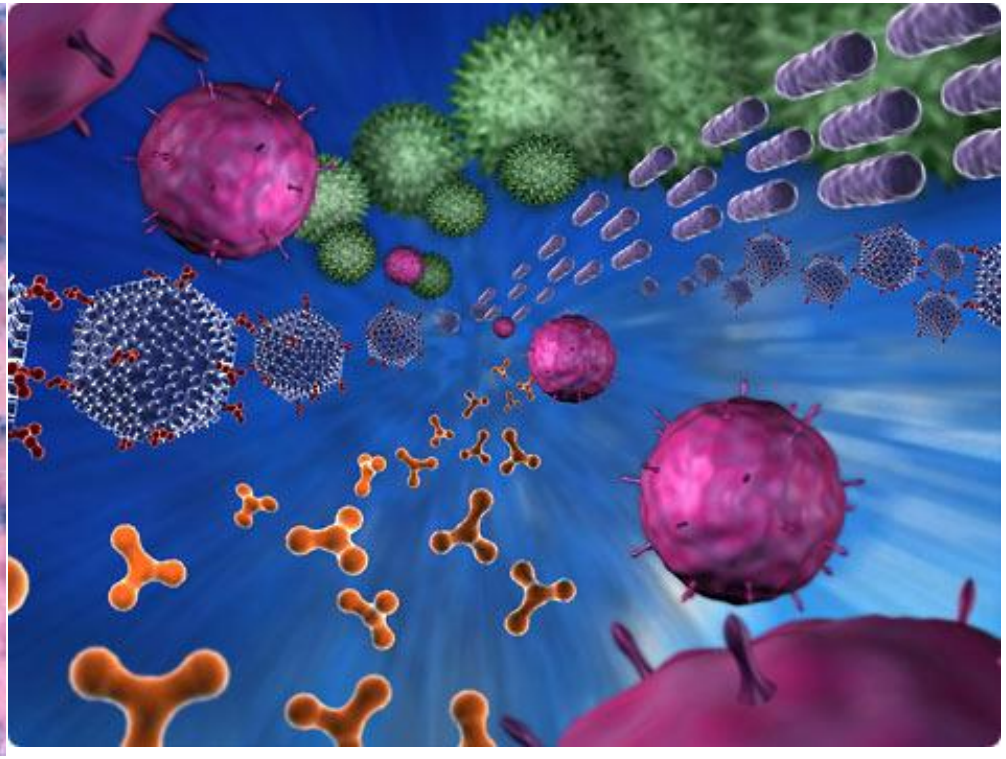
Svinje
SugarMtnFarm.com

KOZE I OVCE

Goveda

Mleko i mlecni proizvodi

Campylobacter i imunski odgovor



Antigeni *C. jejuni*

- Termostabilni O-antigeni, lipopolisaharidni antigeni,
- Termolabilni H-antigeni, H-antigeni su proteini flagela
- Površinski antigeni, proteini različite molekulske težine smešteni u spoljašnjoj membrani ćelijskog zida.
- **Imunodominatni antigeni su:**
- **lipopolisaharid (LPS),**
- flagele,
- porin (glavni protein spoljašne membrane; major outer membrane protein-MOMP) vezan za peptidoglikan,
- athezini/vezujući proteini.

Lipopolisaharidni O antigeni

- Kod *C. jejuni* mogu da se jave dve forme LPS–a: glatka i hrapava.
- Hrapava forma LPS–a je oblik koji ne sadrži O–bočni lanac, javlja se kod mutanata koji poseduju genetički defekt u sintezi LPS–a i naziva se lipooligosaharid, LOS.
- Oko jedne trećine serotipova *C. jejuni* poseduju glatku formu, dok ostale dve trećine imaju hrapavu formu LPS–a.
- LPS i LOS su značajni površinski antigeni i imaju važnu ulogu u interakciji sa domaćinom.

Lipopolisaharidni O antigeni

- LPS *C. jejuni* sličan je LPS-u *Neisseriae* i *Haemophilus* spp.
- Radi se o molekulu male molekulske mase kome nedostaju detektibilne količineO-polisaharidnih lanaca.
- Neuobičajeno za LPS-e male molekulske mase, *C. jejuni* poseduje veliki broj serotipova koji su određeni Penner-ovom šemom. Oni su zasnovani na prisustvu solubilnih, toplotno stabilnih antigena.
- Približno 40% serotipova poseduje klasičan O antigen velike molekulske težine koji je povezan sa jezgrom.

Lipopolisaharidni O antigeni

- Ostatak serotipova poseduje LOS molekule male molekulske težine ili kapsularne polisaharidne polimere koji nisu povezani s jezgrom.
- Kod nekih serotipova *C. jejuni,* usled sijalinizacije terminalnog jezgra oligosaharida stvaraju se strukture koje podsećaju na ganliozide kod ljudi (GM1, GD1a, GD3, GT1a). Prema ovim strukturama mogu da se stvaraju antitela značajna za razvoj postdijarejnog GBS

Flagelarni proteini

- Flagelin koji ulazi u sastav flagela ima antigena svojstva.
- Neka antiflagelinska monoklonska antitela mogu štititi miševe od kolonizacije *C. jejuni.*
- Flagelarni filament može posedovati dve vrste flagelina, FlaA i FlaB, kodiranih od susednih *FlaA* i *FlaB* gena, koji su u mnogome slični, ali se razlikuju po antigenim osobinama kao i po pokretljivosti koju obezbeđuju flageli.

Drugi površinski antigeni kampilobaktera

- Glavni protein spoljašnje membrane *C. jejuni* je porin (45 kDa) dovodi do stvaranja antitela kod kunića, a dokazana je njegova imunogenost kod obolelih od enteritisa.
- PEB (periplasmic/membrane-associated protein) antigen
- PEB 1 je nađen kod svih ispitivanih sojeva *C. jejuni* i *C. coli,* a njegova glavna antigena komponenta je protein.

Značaj O i H antigena

- Na osnovu O i H antigena, moguće je izvršiti serotipizaciju *C. jejuni*.
- Termostabilni HS (heat stabile) sistem (Lauwers i Penner) bazira se na dokazivanju termostabilnih antigena,
- Termolabilni HL (heat labile) sistem (Lior) zasnovan na termolabilnim antigenima. Internacionalni komitet za serotipizaciju kampilobaktera usvojio je HS šemu koja uključuje 66 serotipova (47 *C. jejuni* i 19 *C. coli*) i HL šemu koja obuhvata 108 serotipova od kojih 8 pripadaju sojevima *C. lari* (16).
- Postoje i šeme koje kombinuju obe metode.

Urođeni imunski odgovor

- Da bi ljudska vrsta preživela morala je da se izbori sa patogenim mikroorganizmima.
- Da bi se obezbedilo efikasno otkrivanje i uklanjanje štetnih mikroba, nastala su dva efektorna mehanizma: urođeni i stečeni imunski odgovor.
- Stečeni imunski odgovor karakteriše se odloženom reakcijom, zato što zahteva rearanžman gena za klonalnu selekciju i ekspanziju T i B ćelija koje poseduju receptore specifične za antigen. Ovaj proces dovodi do nastanka različitog, ali specifičnog repertoara uz nastanak imunološke memorije.
- Urođeni imunski odgovor se aktivira brzo, ne zahteva rearanžman somatskih gena, što je zapravo kamen temeljac stečene imunosti. To je prva linija odbrane od mikroorganizama u kojoj bivaju prepoznate nstrukture mikroba koje su poznate i kao **pathogen-associated molecular patterns** (PAMPs) i to od strane receptora urođene imunosti koji se nazivaju **pathogen recognition receptors** (PRRs).

Urođeni imunski odgovor

- Primeri za PAMP su: LPS, peptidoglikan (PGN), flagelin, nukleinska kiselina mikroba.
- Njihovo prepoznavanje odstrane PRR dovodi do prenošenja signala u ćeliju što uzrokuje nastanak inflamatornog odgovora prema mikrobima.
- Postoji povezanost između urođenih PRRs i aktivacije urođenog imunskog odgovora sa aktivacijom signalnih puteva kao što su nuclear factor–kappa B (NF-κB) i mitogen-activated protein kinases (MAPKs).
- Ovi imunski receptori neophodni su i za odbranu od mikroba, ali i za patogenezu neinfektivnih, zapaljenjskih oboljenja kada dođe do poremećaja regulacije u prenošenju signala.

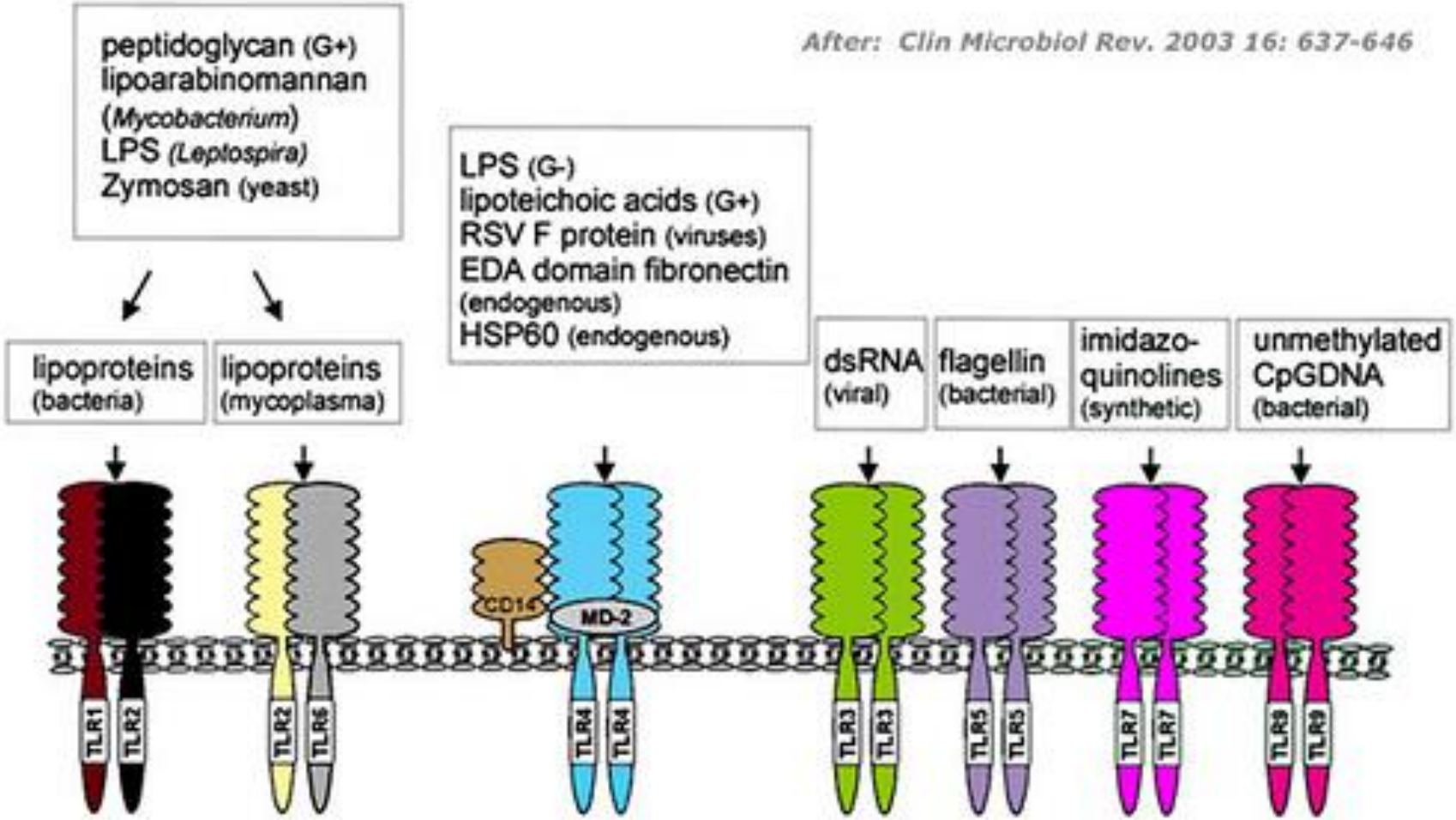
Imunski odgovor

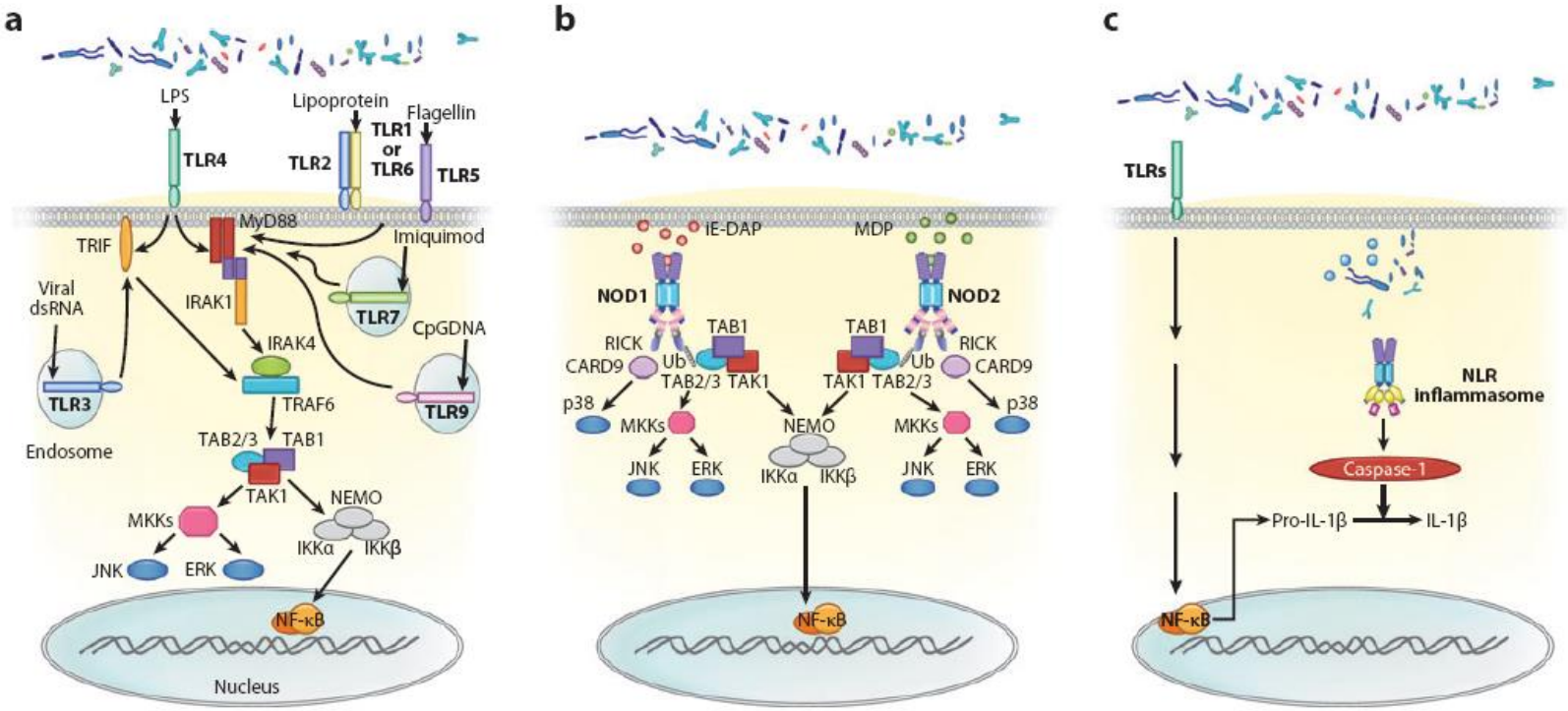
- Do sada su identifikovane tri glavne klase PRR:
- (*a*) Toll-like receptori (TLRs), transmembranski proteini sa ekstramembranskim domenom koji učestvuje u prepoznavanju liganada koji se nalaze ili na površini ćelije ili u endozomu i sa citoplazmatskim domenom koji učestvuje u prenošenju signala
- (*b*) NOD-like receptori (NLRs), intraćelijski citoplazmatski senzori
- (*c*) retinoid acid–inducible gene–1 (RIG-1)-like receptors (RLRs), helikaze smeštene u citoplazmi koje primarno prepoznaju viruse.

Imunski odgovor

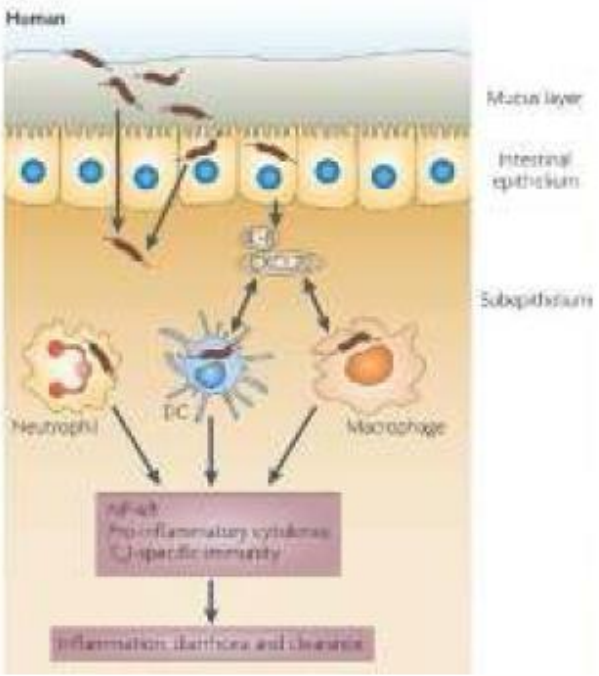
- Posmatrano istorijski, najpre su bili opisani TLR kao i njihova uloga u odbrani domaćina.
- Kasnije je uočeno da NLR deluju komplementarno sa TLR.
- NLR su bili veoma nepromenljivi tokom evolucije što ukazuje na njihov značaj u odbrani domaćina
- Receptori koji su homologi NLR (e.g., R genes) otkriveni su i u kraljevstu biljaka i kraljevstvu životinja, kao i kod filogenteski veoma primitivnih organizama.

TLRs


peptidoglycan (G+)
lipoarabinomannan (Mycobacterium)
LPS (Leptospira)
Zymosan (yeast)
After: Clin Microbiol Rev. 2003 16: 637-646
LPS (G-)
lipoteichoic acids (G+)
RSV F protein (viruses)
EDA domain fibronectin (endogenous)
HSP60 (endogenous)
dsRNA (viral)
flagellin (bacterial)
imidazo-quinolines (synthetic)
unmethylated CpGDNA (bacterial)
lipoproteins (bacteria)
lipoproteins (mycoplasma)
CD14
MD-2
TLR1
TLR2
TLR2
TLR6
TLR4
TLR4
TLR3
TLR3
TLR5
TLR5
TLR7
TLR7
TLR9
TLR9



- Prenošenjesignala preko TLR i NLR
- (*a*) TLR prepoznaje PAMPs na nivou citoplazmatske membrane i endozoma, a signal se prenosi preko MyD88 i Toll/interleukin-1 receptor–domain-containing adapter-inducing interferon beta (TRIF), kao i preko interleukin-1 receptor–associated kinase (IRAK) i tumor necrosis factor receptor–associated factor 6 (TRAF6).
- (*b*) NLR, NOD1 i NOD2 prepoznaju intraćelijsku D-γ-glutyamyl-meso-DAP (iE-DAP) i muramyl dipeptide (MDP), dovodeći do nakupljaanja adaptornih proteina RICK i caspase recruitment domain 9 (CARD9). Nakon toga i TLRs i NOD1/NOD2 prenošenje signala dovodi do nakupljanja TAK1, koji dovodi do aktivacije NF-κB i MAPKs, sa pojačanom transkripcijom proinflamatornih gena .
- (*c*) Aktivavacija NLRs mikrobnim ili endogenim molekulima u citoplazmi dovodi do formiranja caspase-1-activating inflammasomes. Aktivacija caspase-1 indukuje obradu prekursora za interleukin-1-beta (IL-1β) i sekreciju zrelih citokina. (Chen et al., 2009).



- *C. jejuni* beži iz mukusnog sloja
- Vezuje se za i internalizuje u epitelne ćelije
- Što dovodi do produkcije IL-8
- Koji nakuplja dendritične ćelije, makrofage i neutrofile
- Oni reaguju sa *C. jejuni*.
- Ova interakcija dovodi do proinflamatornog odgovora i povećanja sinteze odgovarajućih citokina (Young et al., 2007)

Imunski odgovor

- Infekcija *C. jejuni* aktivira epitelni intestinalni NF-κB, a površinski protein *C. jejuni*, JlpA, interreaguje sa epitelnim Hsp90, olakšavajući atheziju bakteije i dovodeći do aktivacije NF-κB i p38MAP kinaza.
- Za sintezu IL-8 neophodni su *C. jejuni* athezija/invazja i prisustvo CDT.
- Indukcija IL-8 moguća je preko ERK zato što su i ERK i p38 MAP kinaze uključene u odgovor domaćina na *C. jejuni.*

Zilbauer et al. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (2008) 102, 123—129

β-defenzini

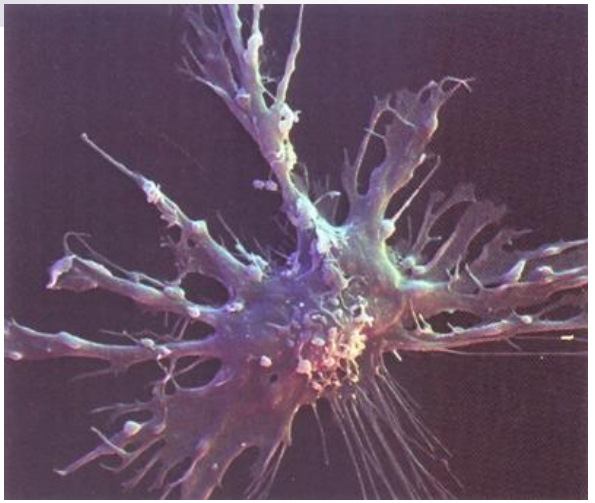
- Važnu ulogu tokom infekcije *C. jejuni* imaju antimikrobni peptidi, β-defenzini.
- Pripadaju porodici epitelnih antimikrobnih peptida i glavna su komponenta urođene odbrane domaćina na površini mukoze digestivnog trakta.
- Oni oštećuju strukturu C*. jejuni*,
- i moguće je da doprinose pojačanoj eliminaciji bakterija i spontanom nestajanju infekcije kod imunokompetentnog bolesnika.

Zilbauer et al. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (2008) 102, 123—129

Urođeni imunski odgovor – uloga dendritičnih ćelija

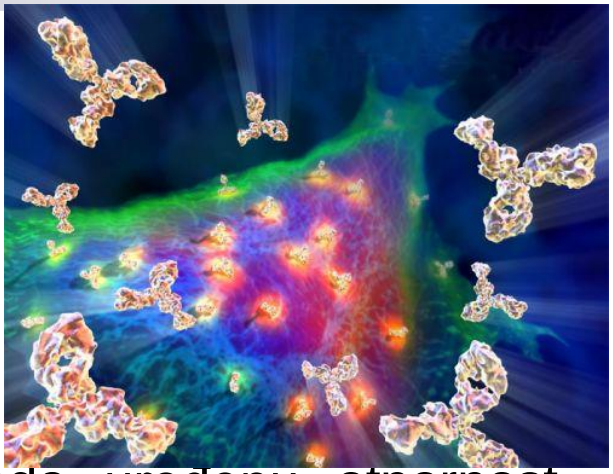
- Oslobađanje IL-8 i drugih proinflamatornih molekula, aktivira mehanizme urođene odbrane, kao što su dendritične ćelije (DC) i omogućava nastanak stečenog imunskog odgovora
- DC imaju ulogu i u urođenom i u stečenom imunskom odgovoru na patogene mikroorganizme.
- To su glavne ćelije za prezentaciju antigena i ima ih u tkivima, uključujući i crevnu mukozu.
- DC regulišu tip T-ćelijskog imunskog odgovora na napasnika i izvor su proinflamatornih citokina

Urođeni imunski odgovor - uloga dendritičnih ćelija



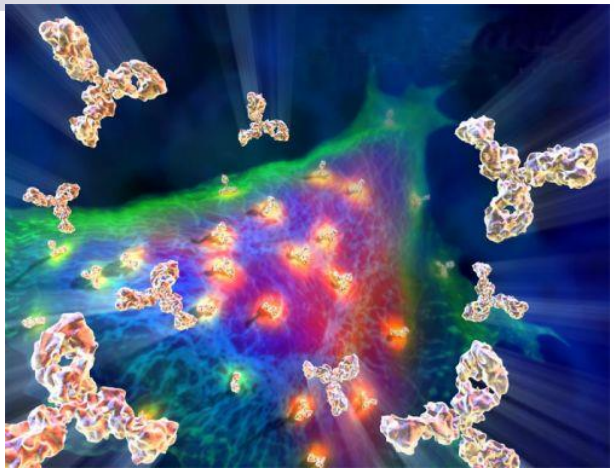
- To su jedine ćelije koje započinju proliferaciju naivnih T ćelija, indukuju primarni imunski odgovor i omogućavaju nastanak imunološke memorije.
- DC internalizuju *C. jejuni* za vrlo kratko vreme (Hu et al., 2006).
- *C. jejuni* indukuje sazrevanje DC, što se zapaža na osnovu povećane regulacije ćelijskih površinskih markera, stimulacijom sinteze interleukina i aktivacijom NF-kβ

Imunski odgovor



- Nakon ingestije, *C. jejuni* mora da savlada urođenu otpornost domaćina, izbegavajući uklanjanje crevnom peristaltikom.
- Uslov za uspešnu kolonizaciju je prodor kroz mukusnu barijeru i vezivanje za epitel tankog creva.
- Direktni kontakt *C. jejuni* s ćelijama domaćina ostvaruje se preko proteina spoljašnje membrane sa visokim afinitetom za ćelijske receptore.
- Ulaz u ćeliju omogućava bakteriji da izbegne nespecifičan imunski odgovor domaćina: aktivaciju komplementa i fagocitozu.
- *C. jejuni* kolonizuje epitel zahvaljujući invaziji ćelija domaćina, proizvodnji toksina i apoptozi.
- Infekcija kampilobakterom dovodi do pojave specifičnog imunskog odgovora: humoralnog i celularnog imunskog odgovora i pamćenja imunskog sistema.

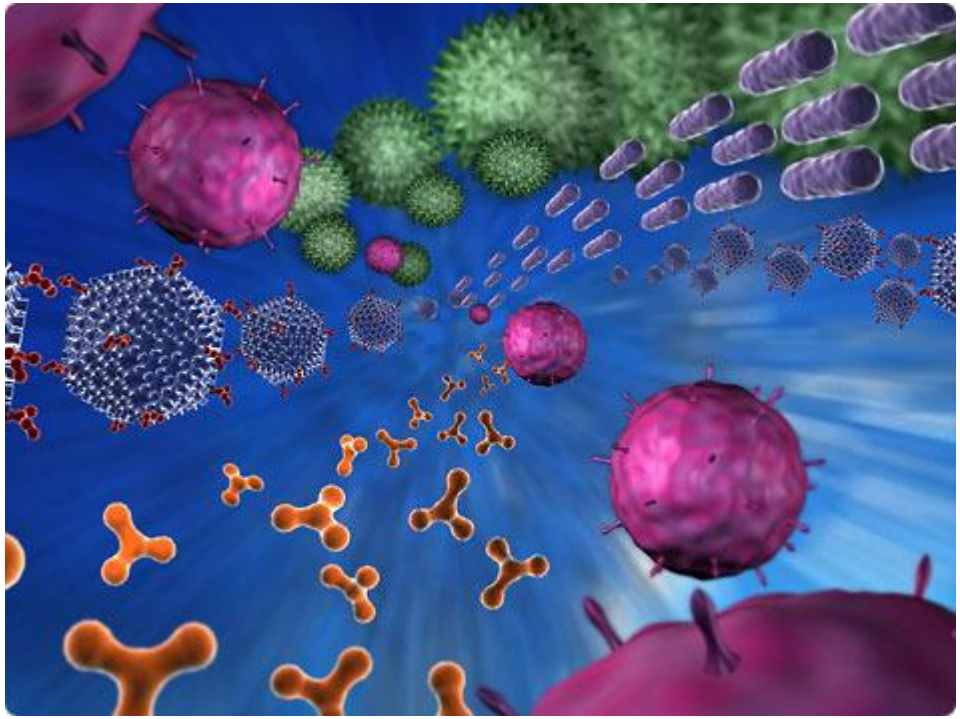
Specifični imunski odgovor



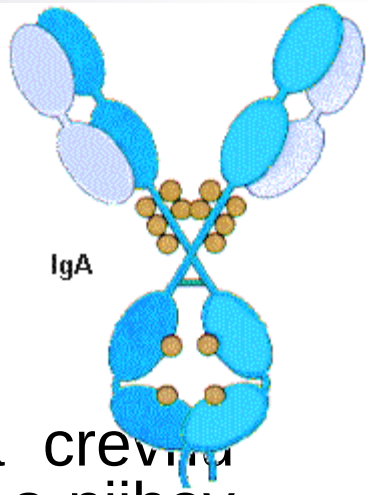
- Proteini spoljašnje membrane i lipopolisaharid stimulišu produkciju grupnospecifičnih antitela kod osoba koje se oporavljaju od infekcije.
- Kod pacijenata koji su ranije bili izloženi infekciji, antitela prema proteinima spoljašnje membrane i LPS-u obezbeđuju određen stepen zaštite.
- Sekretorna mukozna anti-LPS antitela mogu neutralisati LPS, ograničavajući oslobađanje citokina kod urođenog odgovora.
- Anti-LPS antitela mogu izvršiti opsonizaciju LPS-a u cilju njegove razgradnje i eliminacije.
- Antitela prema proteinu spoljašnje membrane ograničiće atheziju i invaziju neprofesionalnih fagocita, dok će izvršiti opsonizaciju bakterija i olakšati fagocitozu od strane profesionalnh fagocita.

Aktivan imunski odgovor

Aktivan imunski odgovor kod infekcije *C. jejuni* može biti i lokalni i sistemski.



Lokalni imunski odgovor



- Lokalni imunski odgovor se vezuje za crevnu sluzokožu i delovanje antitela IgA klase, a njihov efekat podrazumeva neutralizaciju toksina, inhibiciju atherencije i blokadu bakterijskih athezina.
- Najviši nivo IgA antitela, određen ELISA tehnikom, javljao se od šestog do desetog dana posle infekcije.
- Kod većine pacijenata antitela su mogla da se detektuju nakon jednog do pet dana posle akutne pojave bolesti, dok je nivo antitela opadao drastično posle šest do deset dana.

Sistemski imunski odgovor na lipopolisaharidne i flagelarne antigene

- Kao odgovor na infekciju u serumu brzo se javljaju antitela klase IgA, IgG i IgM.
- Kod ljudi cirkulišuća antitela mogu da se otkriju 6 do 7 dana posle pojave bolesti, i njihov titar se ubrzo naglo povećava
- Specifični serumski IgA dostižu pik 7 do10 dana posle pojave simptoma.
- IgA polimer u serumu dostiže maksimum otprilike dve nedelje nakon infekcije, a nivo ovog polimera opada nakon nekoliko nedelja.
- Specifični imunski odgovor podrazumeva sintezu i IgG1 i IgM antitela koja vrše opsonizaciju i lizu kampilobaktera delovanjem komplementa.
- Pik IgG se javlja nakon 3-4 nedelje.
- Nivoi IgM antitela dostižu maksimum ranije nego IgG.
- Nivoi IgA i IgM opadaju brzo, dok povišeni nivoi IgG perzistiraju nekoliko nedelja.
- Monomer IgA se takođe može otkriti u serumu i perzistira tokom rekonvalescencije tako da njegova detekcija može da odražava perzistentno izlaganje *C. jejuni*.
- IgM i polimera IgA - akutna infekcija
- Prisustvo cirkulišućih antitela doprinosi spontanom ozdravljenju.
- ***Janssen et al. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, 2008, 505–518 21, No. 3***

Humoralni imunski odgovor

Dr Ljiljana Ristić, Magistarski rad, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, 2011

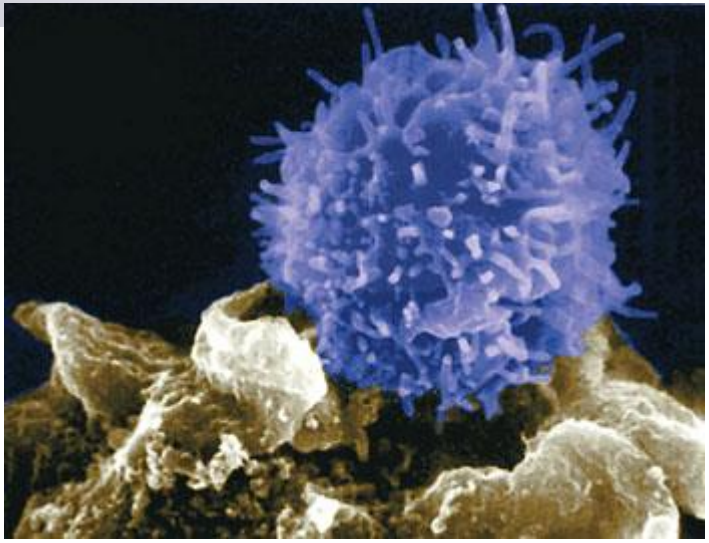
Humoralni imunski odgovor kod infekcije i postinfekcijskih sekvela izazvanih bakterijom *Campylobacter jejuni*

Bolesnici sa dijarejom 60%

Bolesnici sa GBS 40%

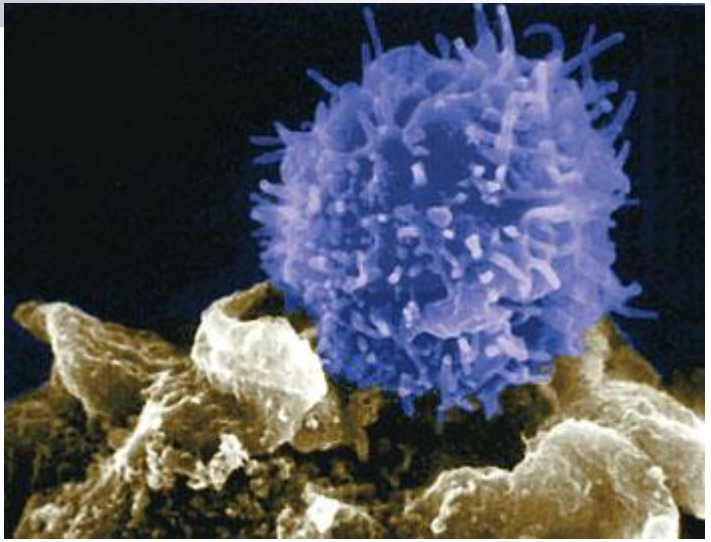
Bolesnici sa seronegativnim spondiloartropatijama 26,67%

Ćelijska imunost



- Sistemske i rekurentne infekcije *Campylobacterom* kod bolesnika sa AIDS-om, koji imaju značajno smanjen nivo CD4+ T-limfocita.
- Mononuklearne ćelije bolesnika koji pate od teških infekcija izazvanih *Campylobacterom* proliferišu u odgovoru na homologni soj uz brzu produkciju proinflamatornih citokina.
- I žive i mrtve bakterije *Campylobactera dovode do sazrevanja* dendritičnih ćelija *in vitro* i do indukcije sinteze različitih proinflamatornih citokina.
- *Ekstrakt Campylobactera in vitro* dovodi do ekspanzije γ/δ T ćelija kod zdravih osoba.
- ***Janssen et al. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, 2008, 505–518 21, No. 3***

Ćelijska imunost



- *Campylobacter* indukuje sintezu proinflamatornih citokina kao što su IL-8, IL-1, TNF i hemokini.
- Zapažena je i sinteza Th1 citokina: IFNγ, regulatornog citokina IL-10, kao i Th2 citokina IL-4.
- Ova vsta odgovora izgleda da zavisi od aktivacije NF-κB i AP-1.
- ***Janssen et al. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, 2008, 505–518 21, No. 3***

Pasivan imunski odgovor

- Dojenjem se smanjuje broj epizoda i trajanje dijareje
- Slab serološki odgovor na kampilobakter tokom prvih šest meseci života može biti zbog primarnog imunskog odgovora na *Campylobacter* ili usled prisustva majčinih antitela dobijenih putem placente ili preko majčinog mleka

Faktori virulencije

Kod crevnih infekcija

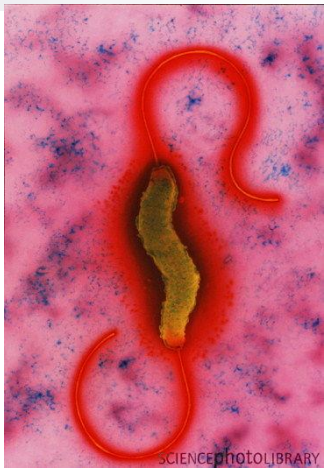
- Athezija
- Invazivnost (*Campylobacter* invasive proteins (Cia) proteini),
- toksičnost (Cytolethal Distending Toxin - CDT),
- Gentska varijabilnost
- Stvaranje biofilma
- Quorum sensing

imaju značajnu ulogu.

Faktori athezije

- Campylobacter adhesion to fibronectin (CadF)
- Fibronectin-like protein A (FlpA)
- Campylobacter adhesion protein A (CapA)
- Jejuni lipoprotein A (Jlpa)
- periplasmatic protein, Pei, Ellison, Blaser (PEB)
- Cj496c
- Major outer membrane protein (MO
- Capsular polysaccharide (CPS)
- Lipooligosaccharide (LOS)

Faktori virulencije



- *C. jejuni* je prvi i gotovo jedini prokariot koji sadrži i O- i N- glikozilišući sistem.
- Smatra se da je biološka uloga N-glikozilacije je u virulenciji bakterije.
- O-glikozilacija je neophodna za uspešnu organizaciju flagelina i pokretljivost, atheziju, invaziju i virulenciju *in vivo*.

Patogeneza enteritisa

- Posle kolonizacije intestinuma može da se klinički ispolji bolest.
- Na osnovu kliničkih simptoma bolesnika postoje dva mehanizma kojima *Campylobacter* može da indukuje oboljenje
- Atherencija *Campylobacter-a za* intestinum i produkcija toksina koji menjaju sposobnost resorpcije tečnosti i dovode do sekretorne dijareje.
- Invazija bakterija i umnožavanje u mukozi intestinuma, što je praćeno zapaljenjskim odgovorom i rezultira zapaljenjskom, inflamatornom dijarejom sa prisustvom krvi.

Atherencija, invazija i proinflamatorno prenošenje signala

- *C. jejuni* u početku kolnizuje tanko crevo, a onda se kreće prema kolonu koji je i meta ove bolesti.
- *C. jejuni* može da atherira za epitelne ćelije preko brojnih različitih athezina, ali relativni značaj svakog od njih u nastanku bolesti nije poznat.
- **JlpA** je površinski lipoprotein koji se vezuje za površinske proteine toplotnog šoka, **Hsp90a** na kulturi tkiva Hep-2 što dovodi do aktivacije **NF-kB i p38 protein kinaze aktivirane mitogenom, mitogen-activated protein kinase (MAPK**).
- **CadF** omogućava **atheziju** vezivanjem za protein ćelijskog matriksa, fibronektin i neophodan je za aktivaciju **Rac1 i Cdc43 u INT407 ćelijama.**
- **PEB1** je periplazmatski ABC vezujući protein koji **vezuje aspartat i glutamat** i koji je neophodan **za kolonizaciju creva miševa.**
- **Autotransporter, CapA**, ima ulogu u **atherenciji i invaziji Caco-2 ćelija *in vitro*.**

Poly et Guerry, Current Opinion in Gastroenterology 2008, 24:27–31

Atherencija, **invazija** i proinflamatorno prenošenje signala

- Flagelarni filament *Campylobactera* izgleda da deluje kao sekreciona organela III tipa koja sekretuje brojne proteine.
- Cia proteini se sekretuju kroz flagelarni filament nakon kontakta sa eukariotskom ćelijom, ili barem nakon signala eukariotske ćelije.
- *C. jejuni* može da prekine tesne veze između epitelnih ćelija.
- Može da naruši epitelnu barijeru transcelularno (invazijom u epitelne ćelije) ili paracelularno (preko tesnih veza), omogućavajući bakterije da se kreće do bazolateralne površine i da ili ponovo invadira epitelne ćelije ili da bude preuzeta od makrofaga.
- *C. jejuni* može da se replikuje intraćelijski u makrofagu, i da indukuje apoptozu

- ***Poly et Guerry. Current Opinion in Gastroenterology 2008, 24:27–31***

Atherencija, invazija i **proinflamatorno prenošenje signala**

- Moguće je da se interakcija čovek - patogeni mikroorganizam ostvaruje preko molekulskih profila povezanih sa patogenima (pathogen associated molecular patterns, PAMPs), koji reaguju sa Toll-like receptorima (TLRs), vrstom receptora domaćina koja prepoznaje ove profile (pattern recognition receptors, PRRs).
- Domen ologomerizacije nukleotida (Nucleotide oligomerization domain 1, NOD1), je vrsta citoplazmatskog intraćelijskog PRR, smatra se glavnim PRR uključenim u odgovor epitela na infekciju *C. jejuni*.

Atherencija, invazija i **proinflamatorno prenošenje signala**

- Interakcija *C. jejuni* i epitelnih ćelija, dendritičnih ćelija i makrofaga može da započne aktivisanje jedarnog faktora transkripcije, NF-kB i prenošenje signala preko MAPK. Ovo dovodi do sinteze hemokina i citokina, najverovatnije doprinoseći i inflamatornoj dijareji i nestanku infekcije.
- Stimulacija TLRs preko specifičnih PAMP takođe dovodi do aktivacije događanja u nukleusu.
- TLR5 prepoznaje nepromenljive ostatke na flagelinu bakterija, ali *C. jejuni*, kao i njegov rođak *Helicobacter pylori*, nemaju mesta na flagelinu neophodna za aktivaciju TLR5.
- Relativno nizak sadržaj GþC kod *C. jejuni*, takođe dovodi do smanjene sposobnosti da stimuliše TLR9.
- Smatra se da *C. jejuni* LOS, CDT i JlpA doprinose otpuštanju proinflamatornih citokina od strane epitelnih ćelija.
- ***Poly et Guerry. Current Opinion in Gastroenterology 2008, 24:27–31***

Urođeni imunski odgovor prema *Campylobacteru*

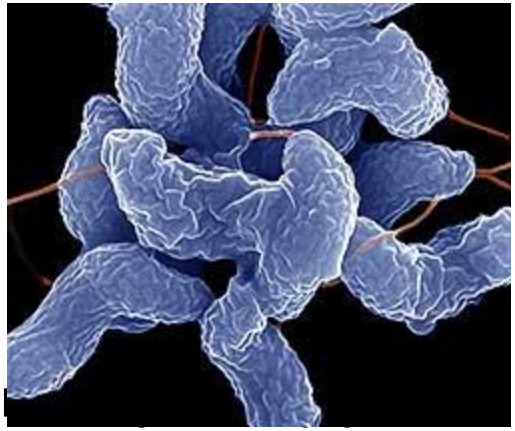
- Mada *Campylobacter* može da zaobiđe urođeni imunski odgovor preko TLR5 i TLR9, mehanizmi urođene odbrane su neophodni za odbranu domaćina, pošto miševi kod kojih postoji deficit prenošenja signala dalje od TLR , kao i miševi bez gena za NFκB pokazuju povećanu osetljivost na infekciju *Campylobacterom*.
- Urođeni imunski odgovor na C*ampylobacter* barem je delom posredovan
- NOD1
- proteinima makrofaga povezanim sa prirodnom otpornošću,
- genima uključenim u aktivaciju makrofaga.

Janssen et al. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, 2008, 505–518 21, No. 3

Hronične postinfekcijske sekvele

- Dugotrajne posledice infekcije kampilobakterom su:
- Guillain-Barré-ov sindrom (GBS),
- Varijanta GBS, Miller Fisher-ov sindrom (MFS),
- Mišićnoskeletne manifestacije,
- Inflammatory bowel disease (IBD),
- Imunoproliferativna bolest tankog creva (Immunoproliferative small intestinal disease, IPSID).

GBS



- Ovo je neuropatija nastala kao poledica mehanizama i nastaje kod 0,1 - 0,5% osoba sa i
- Rhodes i Taterfield, 1982. godine prvi opisuju bolesnika sa GBS i prethodnom infekcijom *C. jejuni.*
- GBS je, danas, najčešći uzrok akutne mlitave paralize.
- Zbog paralize respiratorne muskulature, kod 20% pacijenata neophodna je mehanička ventilacija.
- Iako se većina pacijenata potpuno oporavi, kod 15-20% pacijenata ostaju ozbiljni neurološki defekti, pa čak i potpuna vezanost za postelju.
- GBS posle infekcije *C. jejuni* javlja se zbog postojanja *mimikrije* između *g*angliozida nervnog tkiva i LOS *C. jejuni* i postojanja ukrštene reaktivnosti sa autoantitelima.

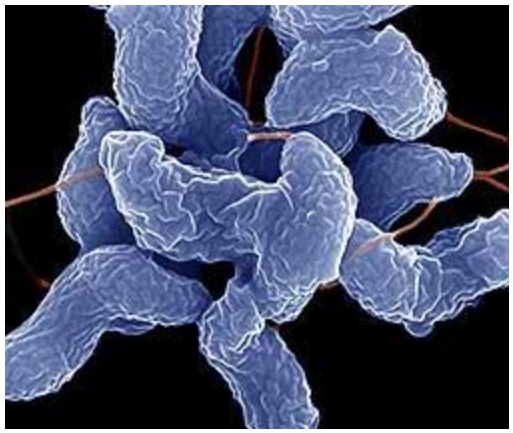
GBS

- U patogenezi GBS-a učestvuju imunski mehanizmi koji dovode do poliradikuloneuritisa.
- Simetrične pareze ili paralize mišića ekstremiteta koje nastaju naglo, mogu da progrediraju tokom četiri nedelje kada bolest dostiže vrhunac
- Ugašeni mišićni refleksi i albuminocitološka disocijacija u cerebrospinalnoj tečnosti.

Klinički GBS može da se podeliti u tri oblika:

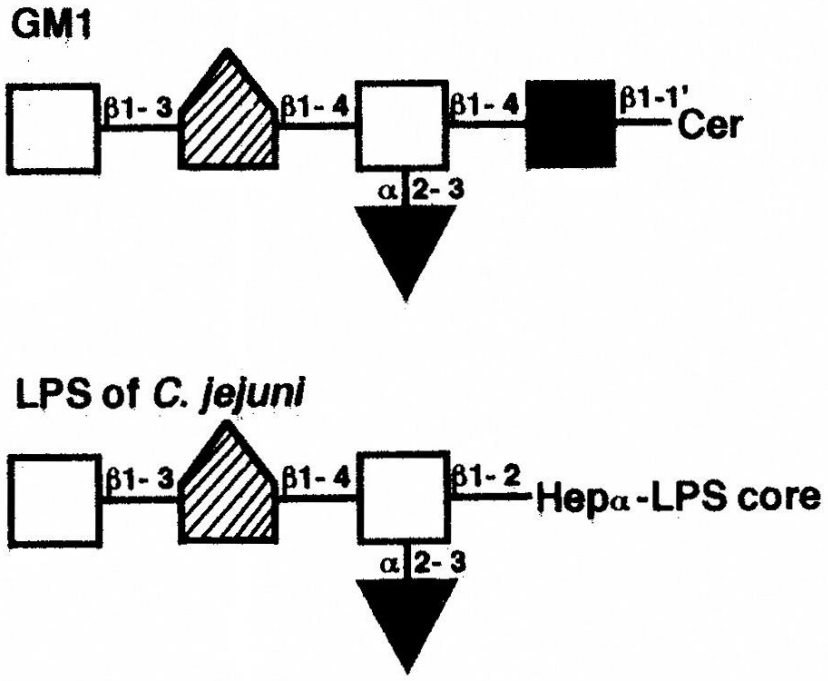
- akutna inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (AIDP), čija je glavna karakteristika demijelinizacija perifernih nerava posredstvom makrofaga;
- akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN);
- retka, akutna motorno-senzorna aksonalna neuropatija (AMSAN).

GBS



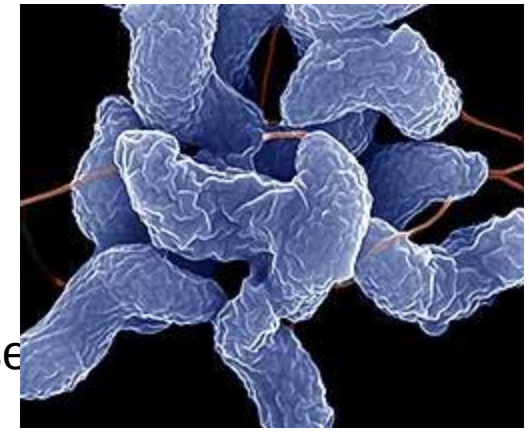
- LOS *C. jejuni* izolovan kod bolesnika sa
  sa GBS ima strukturnu sličnot sa
  sa humanim glikolipidima, odnosno gangliozidima.
- Gangliozidi se završavaju repićem od ceramida, a ugljenohidratni ostatak nastavlja se u središnju strukturu.
- Većina bolesnika stvara autoanti tela koja reaguju sa GM1 ili GD1a gangliozidima.
- Yuki sa sardanicima je prvi opisao sličnost između GM1 i LOS *C. jejuni* O:19.
- On je pokazao da je ologosaharid deo jezgra LOS-a sačinjen od Gal β1-3 GalNAcβ1-4 [NeuAc α2-3] Galβ identičan GM1 gangliozidu.

Molekulska mimikrija GM1 gangliozida i LOS *C. jejuni*



- Terminalni tetrasaharid se nalazi na neredukujucim krajevima GM1 i LPS-a.
- Cer, ceramide; ▼galactose; □, *N*-acetylgalactosamine; ▨,glucose; ■ *N*-acetiylneuraminic acid
- ***Yuki et al., JID 1997; 176 (Suppl 2) S150-S153***

GBS

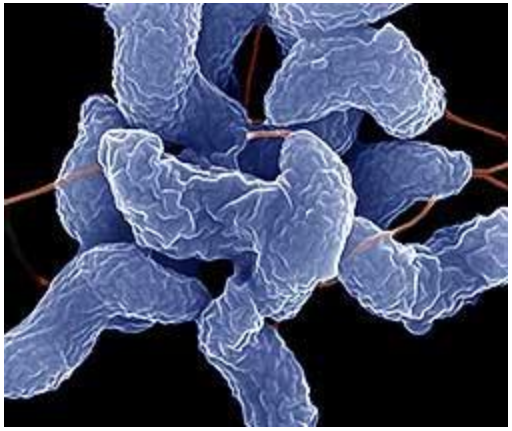


- Najčešće je prethodna infekcija izazvana *C. jejuni* se
- Incidenca GBS posle infekcie *C. jejuni* je 1:1058,
- a posle *C. jejuni* O:19 iznosi 1:158.
- O:19 Japan
- O:41 Južna Afrika
- Engleska – nije dokazan serotip O:19.
- O:41, O:1, O:2, O:4, O:4 complex (4, 13, 16, 43, 50), O:5, O:10, O:16, O:23, O:37, O:44, O:64 O:35 i O:13/65.
- MFS se karakteriše oftalmoplegijom, ataksijom i arefleksijom i povezuje se sa *C. jejuni* O:10 i O:2.
- Stanja slična sa MFS su Bickerstaff-ov encefalitis moždanog stabla (Bickerstaff's brainstem encephalitis, BBE); akutna oftalmopareza; ataksični GBS; i faringealno-crvikalno-brahealna slabost (pharyngeal-cervical-brachial (PCB) weakness)

  Willison et Yuki. Brain 2002, 125:2591-2625.
- Neki autori smatraju da su PCB, GBS, MFS i BBE forme kontinuiranog spektra.

  Nagashima et al.. Arch Neurol 2007, 64:1519-1523.

GBS



- Specifični tipovi gena za biosintezu LOS
  su važni za mimikriju gangliozida i indukciju antigangliozidnih antitela.

- Geni koji su uključeni u sijalinizaciju su neophodni za biosintezu LOS *Campylobactera* koji imitira gangliozide. Ti geni su: cst II, cst-III (orf7c), neuB1 (orf8c), and neuC1 (orf9b and orf9c)
- ***Godschalk et al. J. Clin. Invest 2004; 114:1659–1665***
- Opisana su tri gena koja kodiraju protein koji je homologan NeuB proteinu, ključnom enzimu u produkciji polisijalinske kiseline.
- Jedan od ovih gena (*neu*B1) je uključen u sijalinizaciju LOS-a dok su ostala dva (*neu*B2 i *neu*B3) uključena u sijalinizaciju flagelarnog proteina
- ***Nekoliko studija je pokazalo da bolesnici sa GBS-om kome je prethodila infekcija C. jejuni imaju vrlo tešku kliničku sliku i loš ishod bolesti.***

JOURNAL OF MEDICAL CASE REPORTS

Open Access Highly accessed Case report

Enteritis caused by *Campylobacter jejuni* followed by acute motor axonal neuropathy: a case report

Biljana Miljković-Selimović[1], **Dragana Lavrnić**[2], **Olga Morić**[3], **Lai-King Ng**[4], **Lawrence Price**[4], **Ljubica Šuturkova**[5], **Branislava Kocic**[1], **Tatjana Babić**[6], **Ljiljana Ristić**[6] and **Slobodan Apostolski**[2]

[1] Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Niš, Bul Dr Z Đinđića, 81, 18000 Niš, Serbia

[2] Institute of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Dr Subotića 8, 11000 Belgrade, Serbia

[3] Republic Institute of Public Health, Dr Subotića 5, 11000 Belgrade, Serbia

[4] National Laboratory for Enteric Pathogens, National Microbiology Laboratory, The Canadian Science Centre for Human and Animal Health, 1015 Arlington Street, Winnipeg, Manitoba, R3E 2R2, Canada

[5] School of Pharmacy, University of Skopje, Bul Krste Misirkov bb 91000 Skopje, Former Yugoslav Republic of Macedonia

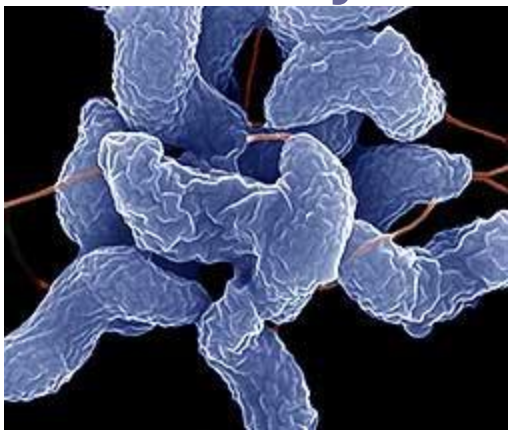
[6] Institute of Public Health in Niš, Center for Microbiology, Bul Dr Z Đinđića, 50, 18000, Niš, Serbia

author email corresponding author email

Journal of Medical Case Reports 2010, **4:**101doi:10.1186/1752-1947-4-101

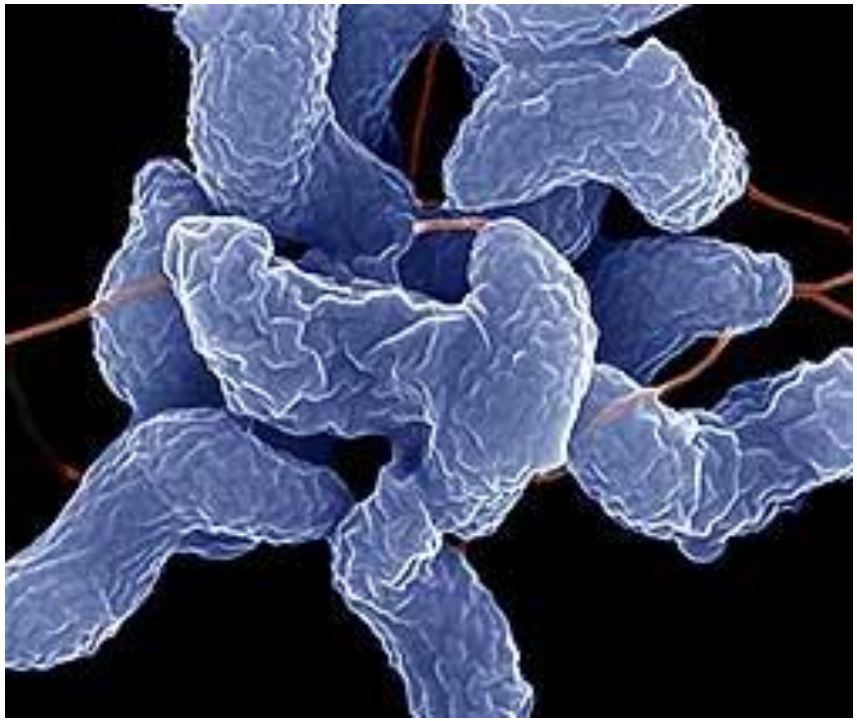
Published:31 March 2010

Enteritis caused by Campylobacter jejuni folllowed by AMAN: a case report



- *C. jejuni* je kultivisan
- Dokazana su antikampilobakter antitela
- Dokazana su antiglikolipidna antitela
- Što sve ukazuje na blisku povezanost između infekcije i teške akutne neuropatije.
- Posle terapije koji je obuhvatio i antimikrobni lek (eritromicin) pacijent se u potpunosti oporavio uprkos slaboj prognozi.
- Stoga, pored neurološkog ispitivanja, neophodni su specifični mikrobiološki i imunski testovi da bi se postavila etiološka dijagnoza GBS.
- Sa druge strane, neophodna su dalja klinička, epidemiološka i mikrobiološka ispitivanja da bi se opisala prevalenca infekcije *C. jejuni* i pojedinih serotipova u nastanku GBS, kao i u etiologiji drugih postinfekcijskih sekvela.

POVEZANOST KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH (MIKROBIOLOŠKIH) PROCEDURA I STUDIJA JE **neophodnost**



Mišićnoskeletne manifestacije

- *C. jejuni* se povezuje sa sledećim mišićnosleletnim manifestacijama kao postinfekcijskim sekvelama:
- Reaktivni artritis (ReA),
- sakroileitis,
- enteropatijski spondilitis,
- nediferentovani spondilitis.
- Simptomi reaktivnog artritisa se javljaju oko 14 dana posle infekcije (od 3 dana do 6 nedelja)

Mišićnoskeletne manifestacije

- Prema različitim studijama % bolesnika sa potvrđenom infekcijom *C. jejuni* kod kojih se javio ReA kreće se od 0,7%, (1,8%; 2,0%; 2,6%; 7%) do 30%.
- U jednom ispitivanju populacije u južnoj Finskoj, nađeno je da se kod 7% učesnika javio ReA, a kod 1% reaktivni tendinitis, entenzopatija ili burzitis.

  Hannu et al. Rheumatology 2002;41:312–8
- Sa druge strane, posmatrajući grupu obolelih sa ReA, 24-63% od njih imalo je prethodnu infekciju *Campylobacterom*.
- Međutim, studija sprovedena u Nemačkoj nije potvrdila povezanost enteritisa izazvanog C*. jejuni* i ReA.

Mišićnoskeletne manifestacije

- ***Imunopatogeneza***
- Dugotrajna produkcija IgA prema bakterijskim antigenima
- Smanjena reaktivnost perifernih T limfocita prema bakterijskim antigenima iz digestivnog trakta
- Hronična stimulacija crevnog limfnog tkiva bakterijskim antigenima
- Preživljavanje bakterija i njihovo dospevanje u cirkulaciju omogućenooslabljenom T-ćelijskom odbranom
- Povezanost i uloga HLA B27 i bakterija još uvek nije sasvim jasna, ali postoji nekoliko eksperimentalnih modela koji su predloženi za patogenezu ReA.

Pacheco-Tena C, Zhang X, Stone M, Burgos-Vargas R, Inman RD. Innate immunity in host-microbial interactions: beyond B27 in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol 2002 Jul 14: 373-82*
Beacock-Sharp H, Young JL, Gaston JS. Analysis of T cell subsets present in the peripheral blood and synovial fluid of reactive arthritis patients. *Ann Rheum Dis 1998 Feb 57: 100-6.*

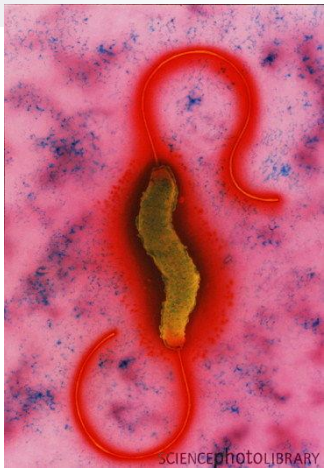
Mišićnoskeletne manifestacije – uloga HLA B27

- Predložena su četiri moguća imunološka mehanizma nastanka ReA zahvaljujući HLAB27 antigenu:
- Teorija opstanka bakterija: menjajući sposobnost antibakterijske odbrane, HLA B27 omogućuje opstanak pojedinih bakterija.
- Teorija artritogenih peptida: intraćelijske bakterije poseduju unakrsno reagujuće peptide koji se prezentuju pomoću HLA B27 imunskom sistemu i pokreće se proces autoimunosti.
- Teorija izmenjenog sopstvenog: zbog posedovanja veoma reaktivnog cisteinskog ostatka na HLA B27, dolazi često do formiranja disulfidne veze sa homocisteinom, ovako izmenjen HLA B27 se prepoznaje kao stran.
- Teorija HLA B27 kao autoantigen: peptidi poreklom iz HLA B27 koji mogu unakrsno da reaguju sa bakterijskim epitopima prisutni su na molekulima MHC II klase čime se stvaraju uslovi za pokretanje autoimunosti.

Mišićnoskeletne manifestacije

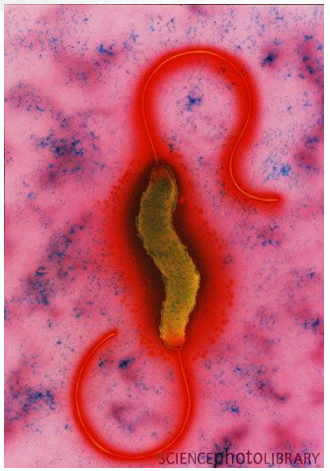
- Uloga CD4+ T- helper ćelija i citotoksičnih CD8+ limfocita u patogenezi ReA
- U ranoj fazi bolesti CD4+ ćelije se akumuliraju na mestu inflamacije
- INFγ je odgovoran za početak inflamatorne reakcije.
- CD8+ ćelije, koje se uključuju u kasnijoj fazi bolesti, održavaju inflamatorni proces čak i nakon što je sam bakterijski patogen uništen.
- Po jednoj hipotezi artritogeni peptid poreklom iz patogena biva prezentovan od strane HLA B27 T limfocitima. Ove ćelije su privučene u zglob gde se aktiviraju, proliferišu i sekretuju medijatore zapaljenja kao što su IL1 i TNFα.
- Dolazi do lokalnog zapaljenja i uništenja hrskavice. Ukrštena reakcija između bakterijskih i sopstvenih antigena u zglobu vodi do autodestrukcije tkiva domaćina što odgovara hipotezi o molekularnoj mimikriji ReA koji se obično javlja nakon infekcije kod genetski predisponiranih osoba.
- Preko 2⁄3 pacijenata imaju HLA B27 antigen

'Inflammatory bowel disease'



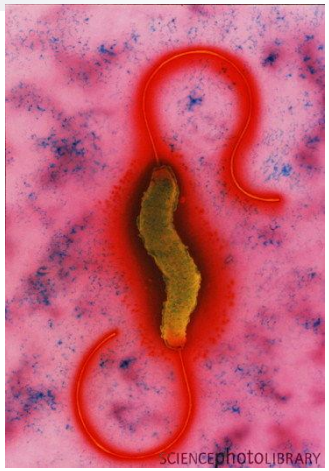
- IBD obuhvata dve različite bolesti ulerozni kolitis (UC) i Crohn-ovu bolest (CD).
- Ova oboljenja izazivaju zapaljenje u crevima, dovodeći do uobičajene kliničke prezentacije kao što su abdominalni bol, krvavi prolivi i gubitak težine.
- Mada su im klinički simptomi slični, UC i CD imaju različite kliničke i histološke karakteristike.
- Kod CD, zapaljenje zahvata celu debljinu zida i može da zahvati bilo koji deo digestivnog trakta.
- Zbog zahvatanja celog zida creva kod CD, mogu da se jave komplikacije koje se ne viđaju kod UC; perforacije i stvaranje fistule
- Kod CD su najčešće zahvaćeni niži delovi tanog creva, terminalni ileum

'Inflammatory bowel disease'



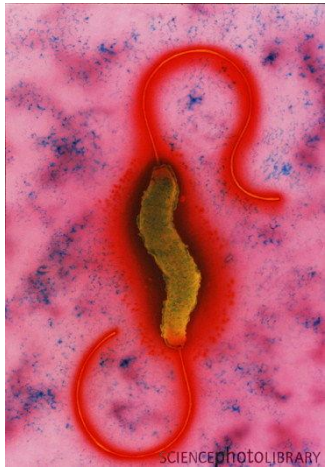
- Patogeneza IBD nije sasvim jasna, ali ispitivanja su ukazala na važnost i genetskih faktora i faktora okoline u etiologiji CD.
- Ispitivanje genetske povezanosti pogođenih porodica identifikovalo je osam genetskih lokusa (*IBD1–IBD8*) koji sadrže gene osetljivosti prema CD. Rizični alel za *IBD1 identifikovan je kao* NOD2, kako genetskim, tako i funkcionalnim studijama
- Ove NOD2 variante povezane sa CD ispoljavaju smanjeni kapacitet da aktiviraju NF-κB nakon stimulacije MDP.

'Inflammatory bowel disease'



- Monociti izolovani kod bolesnika sa CD imaju
- posebnu vrstu mutacije (L1007fsins) usled čega je smanjena produkcija proinflamatornih citokina: TNF-α, IL-6, and IL-8, ali i anti-inflamatornog citokina, IL-10.
- Gibitak inducibilnosti NF-κB kod CD NOD2 varianti ne slaže se baš sa povećanom inflamacijom koja zavisi od aktivacije NF-κB kod CD bolesnika.
- Da bi se pomirila zapažanja i obezbedilo odgovarajuće objašnjenje, date su dve hipoteze o ulozi NOD2 u patogenezi CD.

'Inflammatory bowel disease'

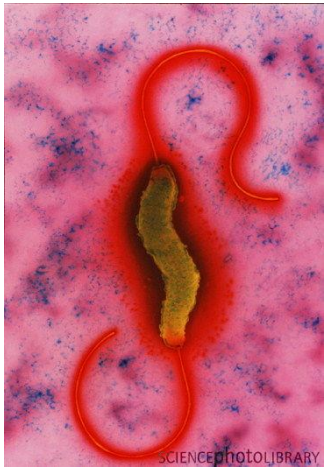


- Prva hipoteza:
- Mutacije u NOD2 dovode do deficita u funkciji epitelne barijere i/ili do deficita imunskih ćelija neophodnih za ograničavanje bakterijske invazije ili eliminacije bakterija, što za posledicu ima pojačanu inflamaciju u intestinumu.
- Druga hipoteza:
- Prema njoj, primarna disregulacija imunskog sistema mukoza dovodi do izražene aktivacije proinflamatornih signala.

Journal of the Royal Society of Medicine Volume 78 March 1985 217

Campylobacter colitis: differentiation from acute inflammatory bowel disease[1]

A S Mee MD MRCP[2]
M Shield MRCPath
Margaret Burke MRCPath
Middlesex Hospital and Bland Sutton Institute of Pathology
Middlesex Hospital Medical School, London W1N 8AA



Introduction

Bacteria of *Campylobacter fetus* subspecies *jejuni* (*Vibrio fetus*) have been known to be animal pathogens for many years (Jones *et al.* 1931). However, due to their exacting growth requirements, campylobacter species have only recently been recognized as a common enteric pathogen in man (Butzler *et al.* 1973, Skirrow 1977, Stoll *et al.* 1982). The majority of patients suffer from an acute self-limiting enteritis, although recent reports have indicated that patients may also have a colitis associated with rectal bleeding (Butzler & Skirrow 1979, Lambert *et al.* 1979, Price *et al.* 1979, Willoughby *et al.* 1979, Blaser *et al.* 1980).

'Inflammatory bowel disease'

- Sojevi *Campylobactera* izolovani su i kod pacijenata sa IBD, kao što je Crohn-ova bolest i to kod pogoršanja, mada se o uzročnoposledičnoj vezi još vode debate.
- Relativno skoro sprovedena studija u Danskoj, bazirana na registrima otkrila je uzraženu povezanost između infekcije C*ampylobacterom* i nastanka IBD, ali ova tvrdnja zahteva još potvrda.
- *C. concisus, C. showae, C. hominis, C. gracilis, C. rectus, C. jejuni, B. ureolyticus*
- ***Zhang et al. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, 2009, p. 453–455 Vol. 47, No. 2***

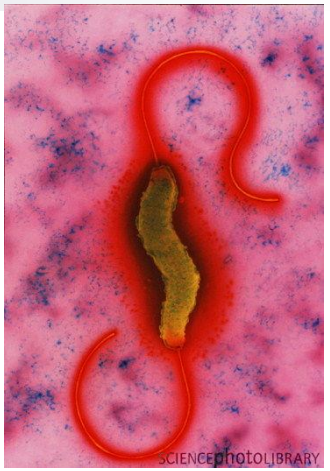
'Inflammatory bowel disease'

- Enteritis izazvan *Campylobacterom* je faktor rizika za nastanak IBD , mada su mehanizmi još uvek nepoznati.
- Bolesnici sa IBD imaju izražen zapaljenjski odgovor na komenzalnu crevnu mikrofloru, faktori koji dorinose translokaciji komenzalne flore kroz epitel, doprinose patogenezi.
- *Campylobacter*, bez obzira na sopstvenu invazivnost, omogućava translokaciju neinvazivnih bakterija kroz epitel intestinuma preko transcelularnih procesa koji zahtevaju metaboizam lipda.
- *Kalischuk et al.. Gut Pathogens 2009, 1:2 .*
- *Campylobacter* može da koristi i M ćelije za ubrzavanje transcitoze neinvazivnih bakterija.
- *Kalischuk et al. Gut Pathogens 2010, 2:14*

'Inflammatory bowel disease'

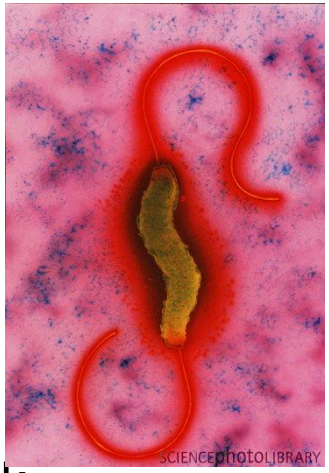
- Infekcija *Campylobacterom,* zajedno sa inflamacijom intestinuma dovodi do
- brzog i dramatičnog gubitka integriteta epitelne barijere, što može biti ključni događaj u patogenezi kolitisa izazvanog *Campylobacterom* i nastanka krvave dijareje.
- ***Rees et al. Bowel Dis 2008;14:303–309***

IBS



- **Irritable bowel syndrome (IBS) se karakteriše abdominalnim bolom ili osećajem neprijatnosti, sa poremećajem funkcije creva i pogađa 9–13% normalne populacije**
- 20–30% ovih bolesnika opisuje akutni početak simptomatologije nakon akutnog infektivnog enteritisa.
- Ovi bolesnici sa “post-dysenteric IBS (PD-IBS)”, izgleda da imaju bolju prognozu.
- Kada su bolesnici sa mikrobiološki potvrđenim enteritisom ispitivani šest meseci nakon početka primarne bolesti, njih 25% je i dalje imalo tegobe (česte prolivaste stolice).

IBS

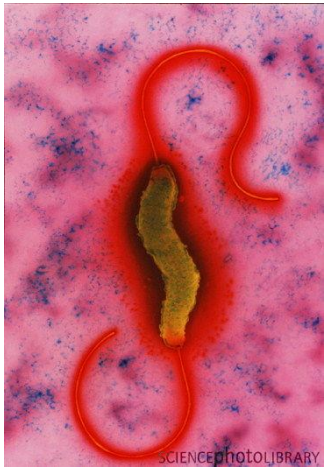


- Prolongirano trajanje bolesti, ženski pol i mlađi od 60 godina, bili su predisponirani
- *Campylobacter jejuni* je bio najčešće izolovan uzročnik.
- Dugotrajni simptomi koji se javljaju kod infekcije *Campylobacterom* značajno su povezeni sa toksičnošću na kulturi tkiva.

  Thornley et al. The Journal of Infectious Diseases 2001;184:606–9
- Infekcija dovodi do oštećenja mukoze, poremećaja prirodne crevne flore, što može dovesti prolongirane disfunkcije creva.
- **Povećanje aktivnosti enteroendokrinih ćelija, T-limfocita i pojačana permeabilnost su akutne promene nakon enteritisa** *Campylobacterom* koje mogu da perzistiraju i više od godinu dana i mogu da doprinesu PD-IBS.

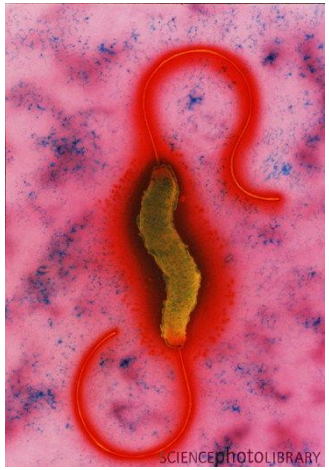
  Spiller et al. Gut 2000;47:804–811)

IPSID



- **Imunoproliferative small intestinal disease, bolest alfa lanca** Spada u limfome limfnog tkiva mukoza, MALT limfome, koje karakteriše infiltracija zida creva populacijom palzma ćelija koje sekretuju monotipske, izmenjene imunoglobuline *a* teškog lanca koji nisu povezani sa lakim lancem.
- Infiltrat limfocita dovodi do malapsorpcije i enteropatije sa gubitkom proteina. Oboljenje može izazvati spektar histopatoloških promena, počev od naizgled benigne infiltracije limfocita do difuznih malignih limfoma velikih B ćelija.
- Od prvog opisa, ovo oboljenje se češće dokazuje u Mediteranskom basienu, Srednjem i Dlekom Istoku i Africi.
- Na Srednjem Istoku, najčeščća lokalizacija ekstranodalnih limfoma, je gastrointestinalni tract: IPSID čini oko 1/3 svih gastrointestialnih limfoma

IPSID



- Ograničena geografska distribucija ove bolesti dovela je do hipoteze da i faktori okoline mogu imati patogenu ulogu
- Začuđujuće je da rani stadijumi ove bolesti dobro reaguju na antibiotike, što ukazuje da je može započinjati bakterijska infekcija
- Relativno dugo su pokušaji da se dentifikuje uzročnik bili neuspešni.
- Ova bolest je po svojim histopatološkim karakteristikama slična želudačnom MALT limfomu koji se povezuje sa infekcijom *Helicobacterom pylori.*

INDIAN J GASTROENTEROL 1992 Vol 11 No 3: 141-143

Explosive *Campylobacter jejuni* Diarrhea in Immunoproliferative Small Intestinal Disease

A S PURI, RAKESH AGGARWAL, E M KHAN, S NAIK, A AYYAGARI, R PANDEY, S R NAIK

Departments of Gastroenterology, Immunology, Microbiology and Pathology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, P B 375, Lucknow 226 001

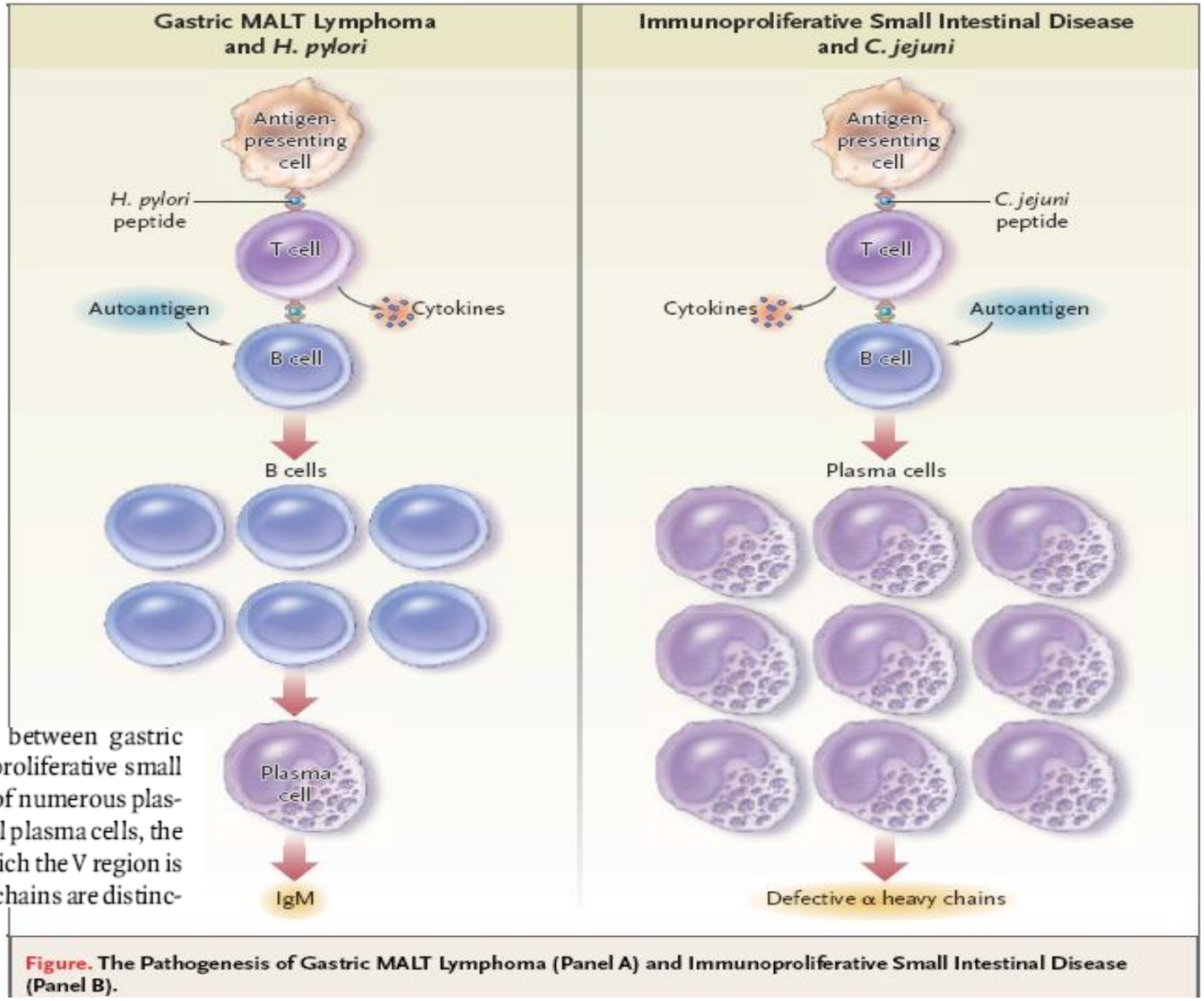
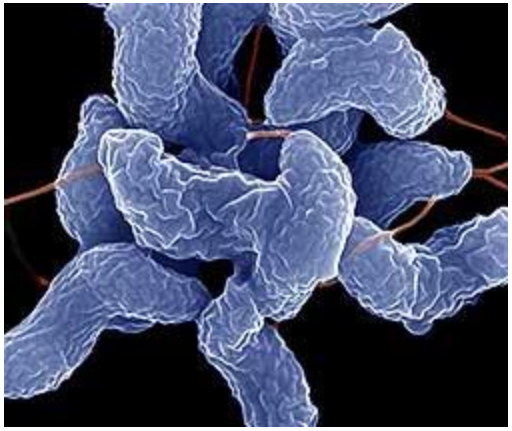


Figure. The Pathogenesis of Gastric MALT Lymphoma (Panel A) and Immunoproliferative Small Intestinal Disease (Panel B).

There are some differences between gastric MALT lymphoma and immunoproliferative small intestinal disease. The presence of numerous plasma cells, the formation of atypical plasma cells, the synthesis of α heavy chains in which the V region is deleted, and the absence of light chains are distinc-

- Parsonnet et al., 2004

IPSID



- *C. jejuni* može da se izoluje kod bplesnika sa IPSID i može se smatrati mogućim kandidatom odgovornim za imunoproliferativna stanja.
- Uloga koju ima *C. jejuni* u nastanku IPSID-a možda je ista kao uloga *H. pylori u etiologiji M*ALT limfoma. Ćelije limfoma sintetišu defektne *α t*eške lance kao odgovor na tkivne autoantigene.
- Nekontrolisani autoantigeni stimulus stimulus dovodi do kontinurane diferencijacije limfnih ćelija limfoma u atipične plazma ćelije, dok uklanjanje bakterijskog stimulusa T-ćelija inhibira proliferaciiju B-ćelija limfoma.

Lecuit et al. N Engl J Med 2004;350:239-48.

Vakcine protiv *C. jejuni*

- Do sada nije napravljena uspešna vakcina protiv *C. jejuni.*
- Međutim, bilo je više pokušaja i još uvek se pokušava.
- KO će biti vakcinisan: kokoške ili ljudi?
- Vakcina u živinarstvu dovela bi do smanjenja broja ili eradikacije *C. jejuni* kod životinja, smanjenja kontaminacije mesa i smanjenja infekcija kod
- Vakcinacija ljudi ne bi bila interesantna za većinu populacije, ali da za imunokompromitovane ili putnike

Vakcine

- Interesantan pristup mogu biti žive, atenuisane, oralne vakcine
- Međutim, malobrojnost informacija o patogenezi i fiziologiji *C. jejuni* komplikuje situaciju.
- Živi sojevi koji ne mogu da izvrše kolonizaciju ne indukuju zaštitni imunitet.
- Drugi važan problem je povezanost GBS sa infekcijom *C. jejuni* što čini razvitak vakcina od celih ćelija problematičnim.
- LOS iz *C. jejuni* sadrži strukture slične gangliozidima koje, kada se injiciraju kunićima, indukuju ukrštenu reaktivnost i neuropatiju koja je slična akutnoj motornoj aksonalnoj neuropatiji.

Vakcine

- Ubijene cele ćelije koje se koriste za vakcine imaju nekolko prednosti: to su partıkukle koje se javljaju prirodno i mogu da poboljšaju interakciju između svoje površine i limfnog tkiva mukoze.
- Nisu skupe, a mogu posedovati i veći broj zaštitnih agenasa.
- Jedna studija je pokazala ograničenu zaštitu kod lasica posle oralne vakcinacije mrtvim ćelijama *C. jejuni* (Burr et al., 2005).

Vakcine

- Uprkos višegodišnjem istraživanju, saznanja o protektivnim antigenima *Campylobactera* još uvek nisu potpuna.
- Izbor antigena je kritična tačka za konstrukciju efikasne vakcine
- Razvoj komparativne proteomike i/ili analize različitih metabolita *C. jejuni* verovatno će ubrzati njihovu identifikaciju

www. izjz-nis.org.rs

HVALA NA PAŽNJI

Референтна лабораторија за кампилобактер и хеликобактер
Tel. 018 4226-448, 4226-384 lok. 179
e-mail: mikrobiologija@izjz-nis.org.rs

Територијална распрострањеност примоизолата *Campylobacter*-а и *Helicobacter*-а у Србији у 2009. години - извештај

Campylobacter spp.

Дописи

Упутство

Упути за слање

Helicobacter pylori

Дописи

Упутство

Упути за слање

www. izjz-nis.org.rs

HVALA NA PAŽNJI