



UNIwersytet
Warszawski

DRUGA STRONA BARYKADY

W jaki sposób bakterie patogenne przekraczają barierę krew-mózg?

Macion Adrian

Zakład Genetyki Bakterii

Instytut Mikrobiologii

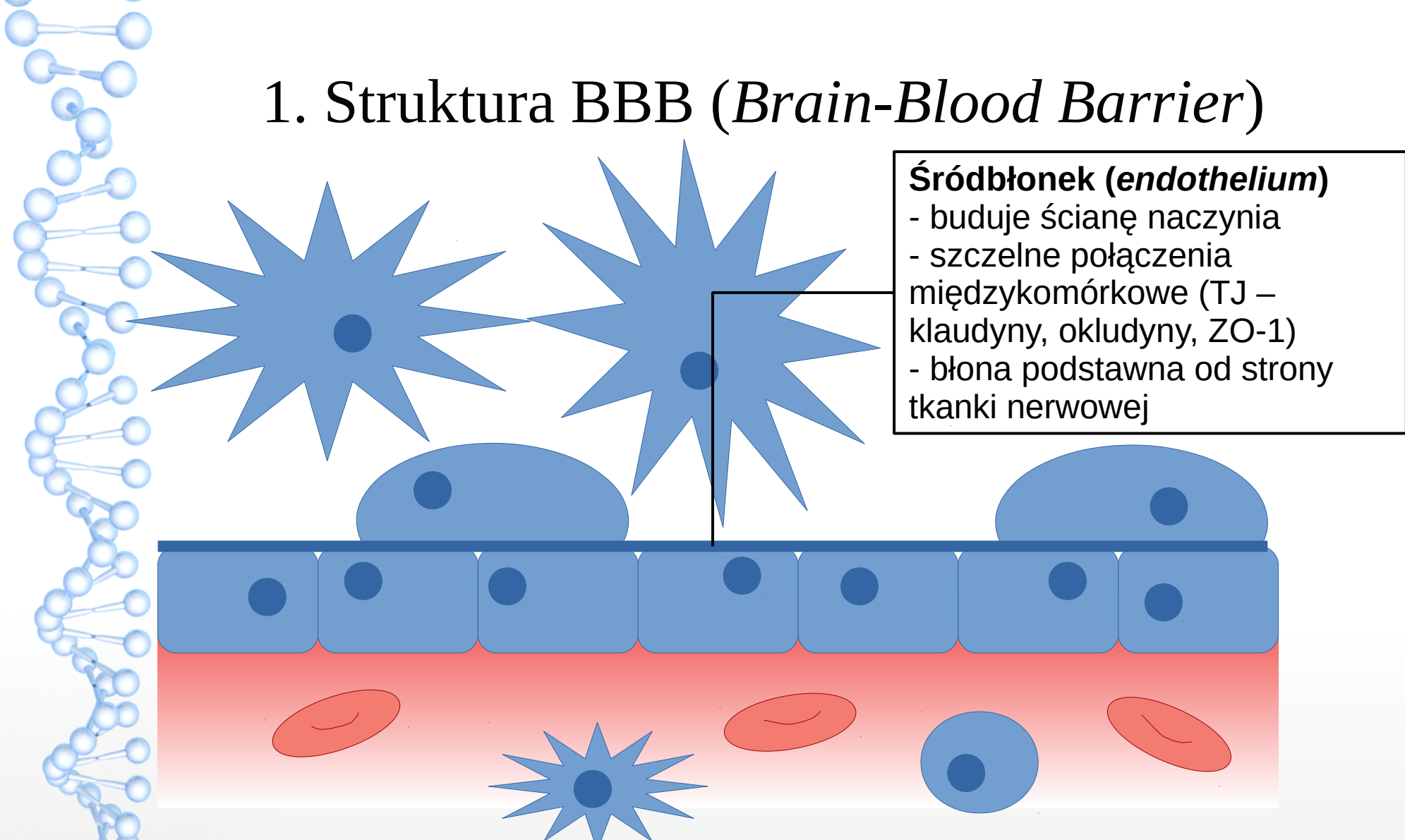
Wydział Biologii UW



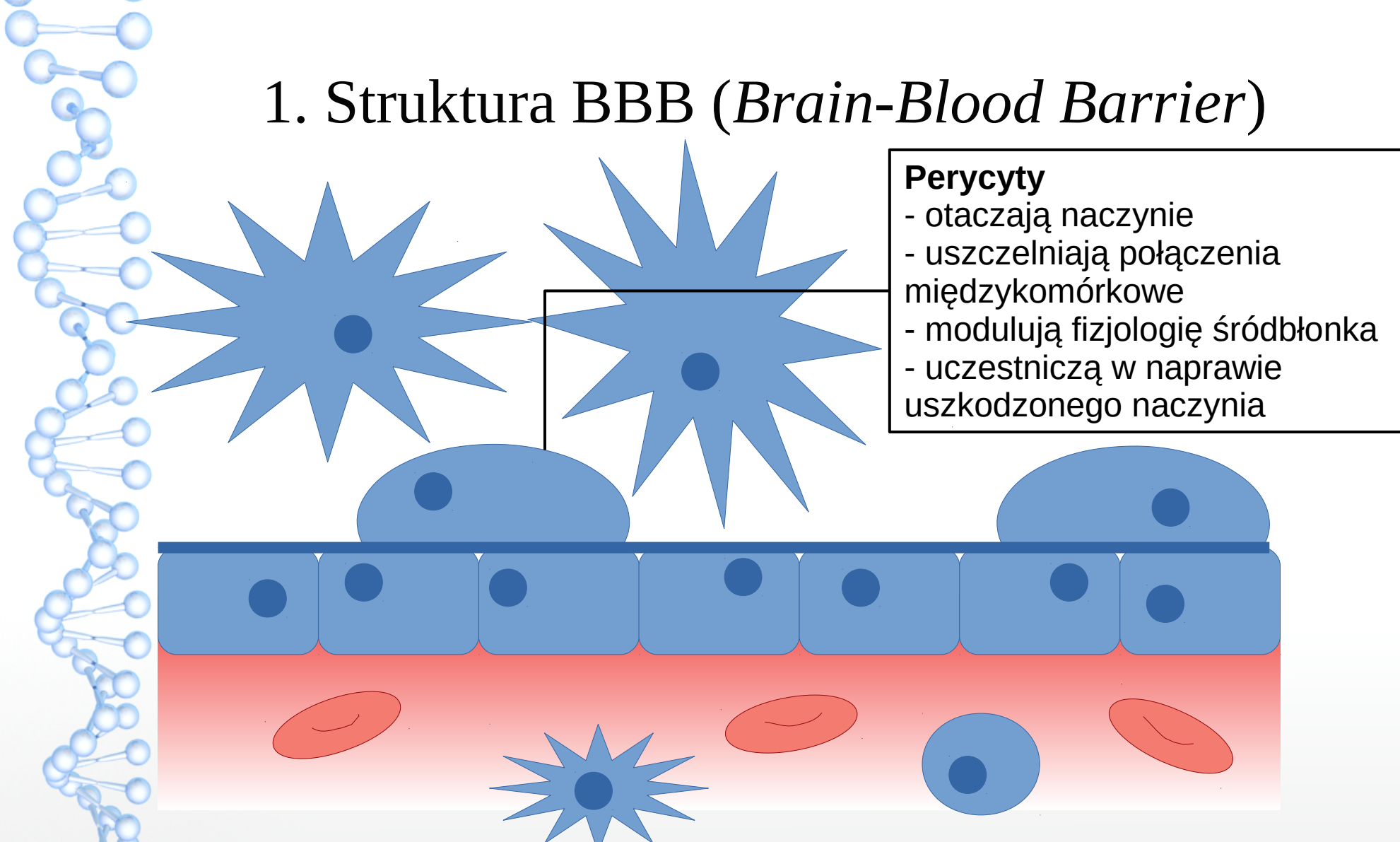
1. Struktura BBB (*Brain-Blood Barrier*)

- Wysoce półprzepuszczalna bariera na granicy układów: nerwowego i krwionośnego
- Ogranicza transfer patogenów (wirusów, bakterii, grzybów) i substancji hydrofilowych (toksyn, niektórych hormonów)
- Nie wpływa ograniczająco na transfer substancji rozpuszczalnych w lipidach (niektórych hormonów, O_2 , CO_2)
- Odpowiada za preferowany transport glukozy do mózgu

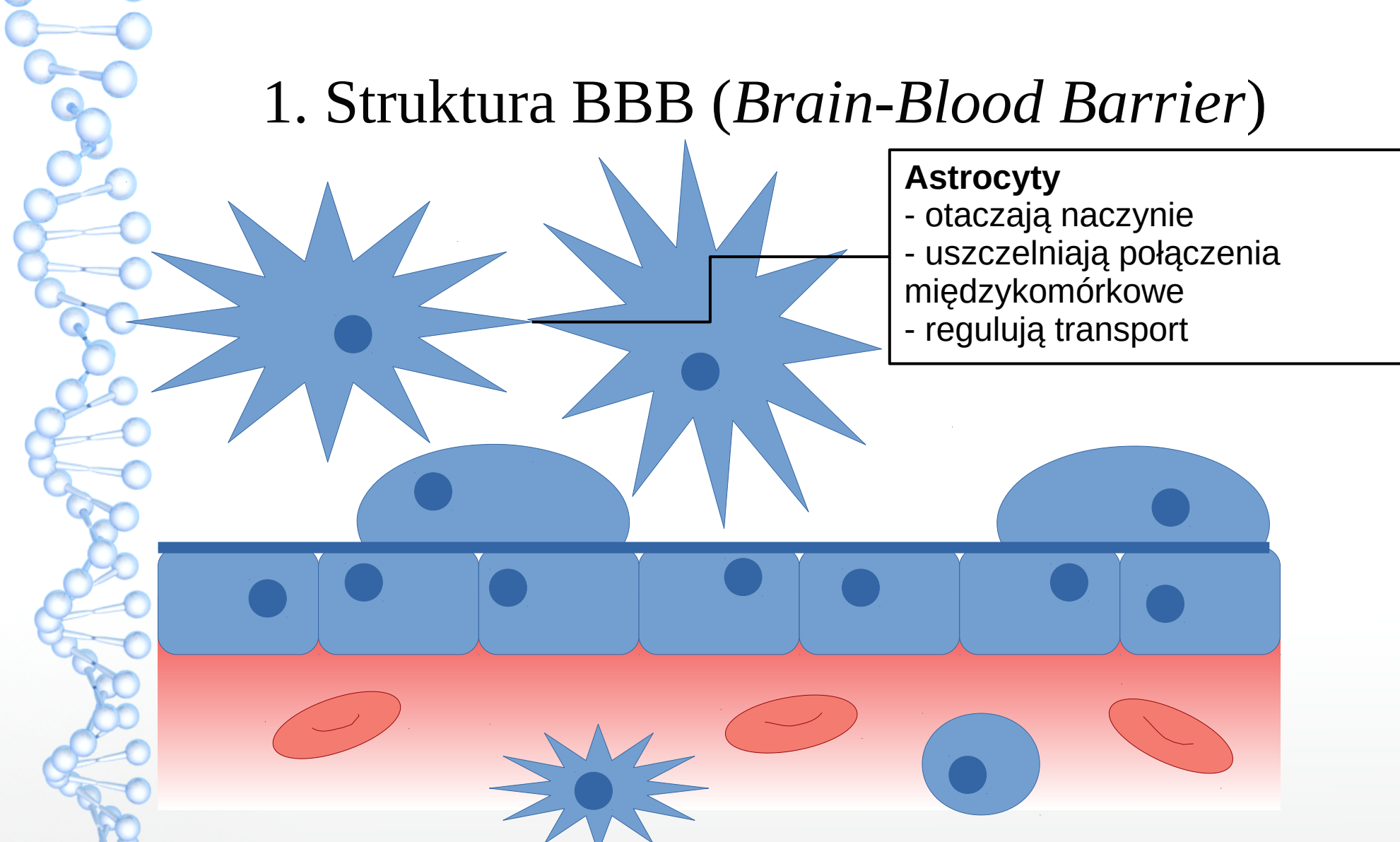
1. Struktura BBB (*Brain-Blood Barrier*)



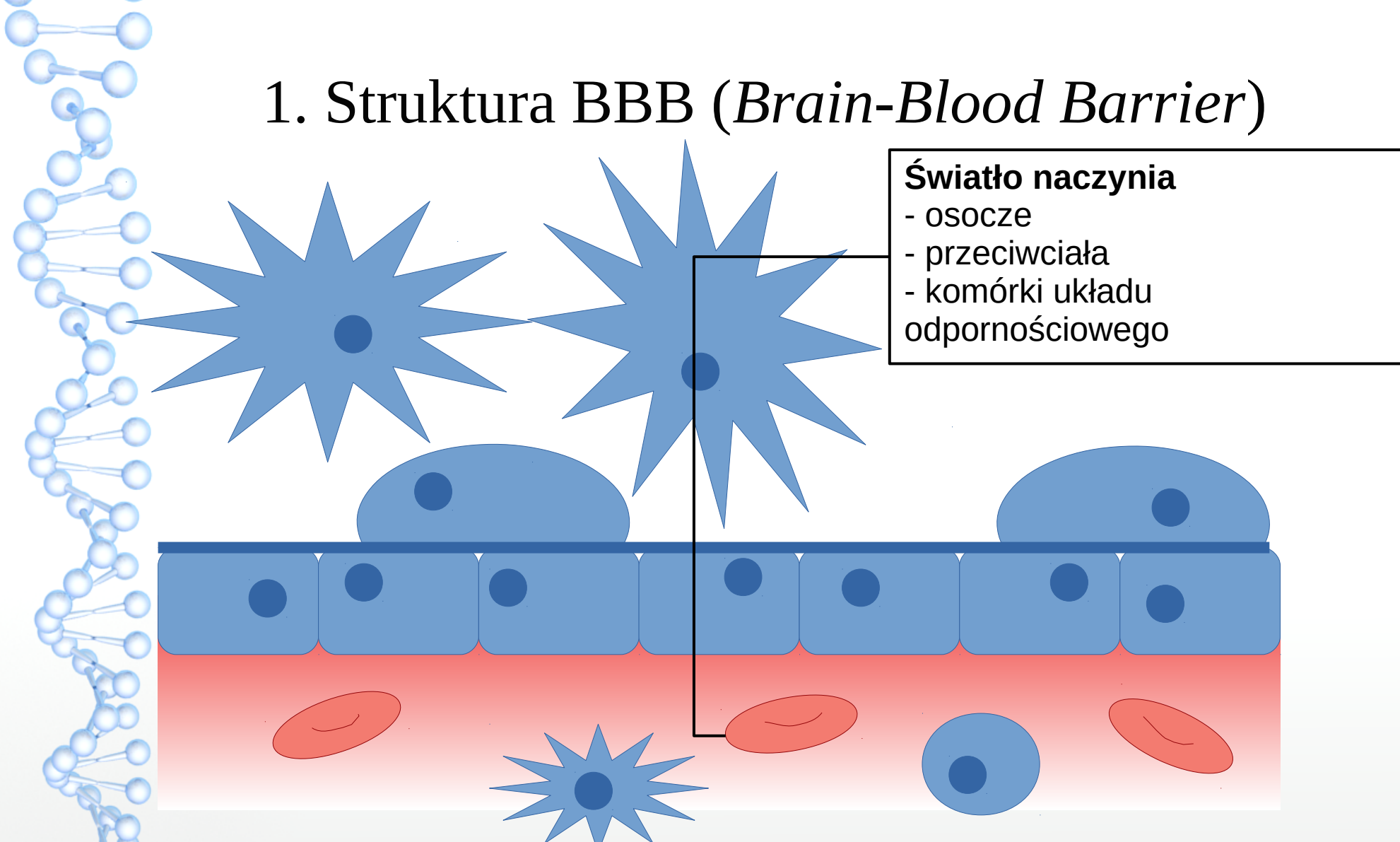
1. Struktura BBB (*Brain-Blood Barrier*)



1. Struktura BBB (*Brain-Blood Barrier*)

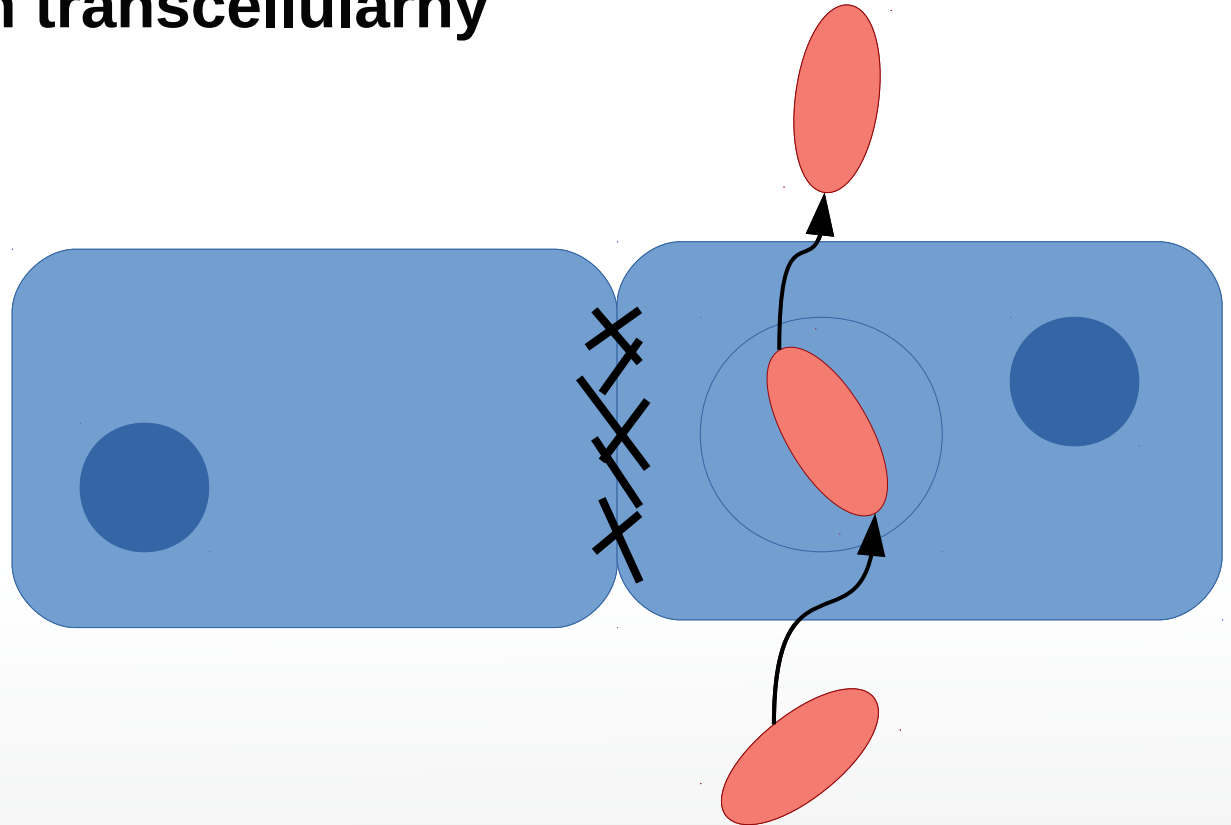


1. Struktura BBB (*Brain-Blood Barrier*)



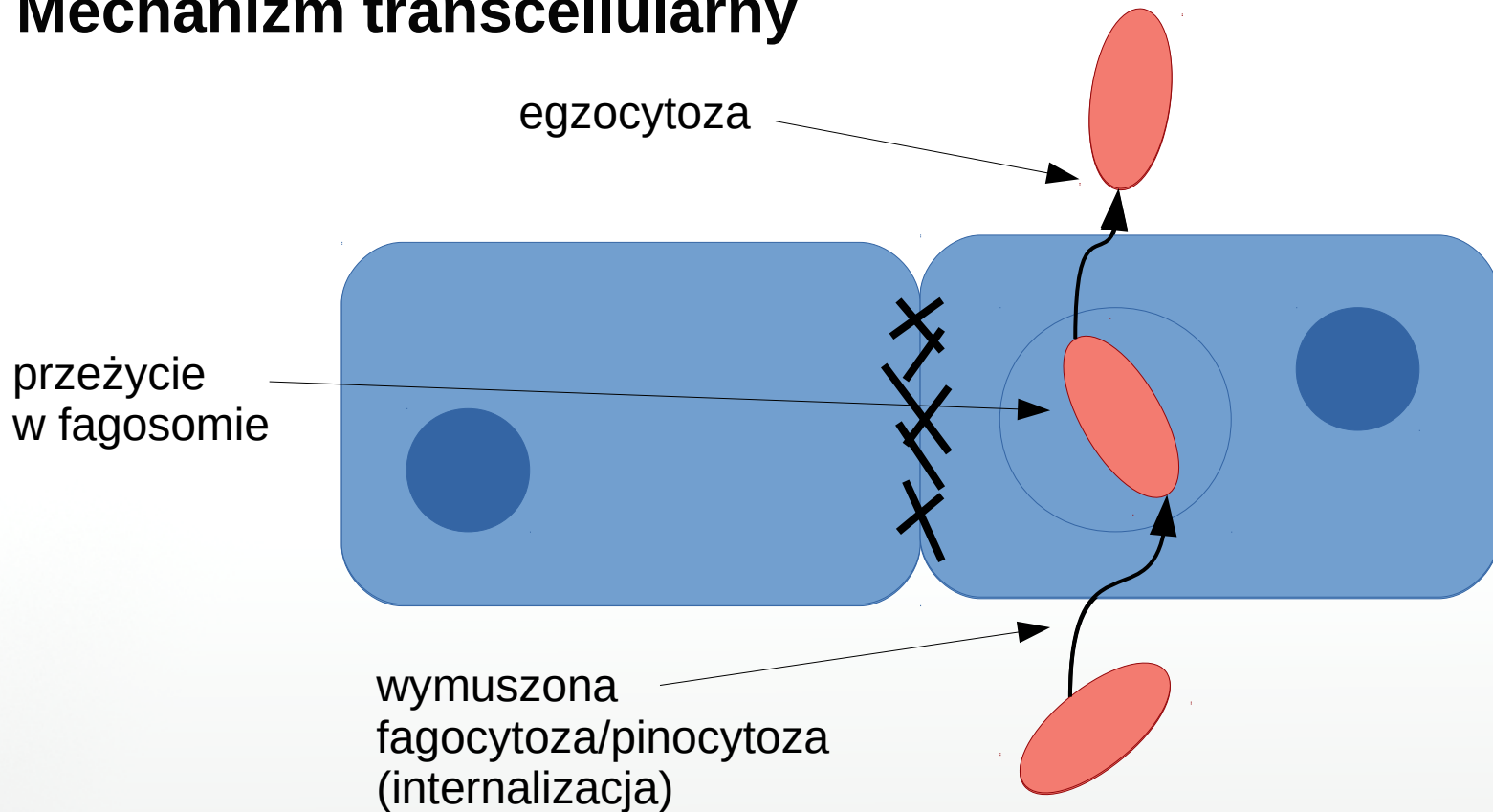
2. Przekraczanie BBB przez bakterie patogenne

- **Mechanizm transcellularny**



2. Przekraczanie BBB przez bakterie patogenne

- **Mechanizm transcellularny**





2. Przekraczanie BBB przez bakterie patogenne

- **Mechanizm transcellularny**

- 1. wymuszona fagocytoza/pinocytoza (internalizacja):**

- warunkowana przez silne oddziaływanie śródbłonek-bakteria
- dla komórki bakteryjnej mechanizm bierny

- 2. Przeżycie w fagosomie:**

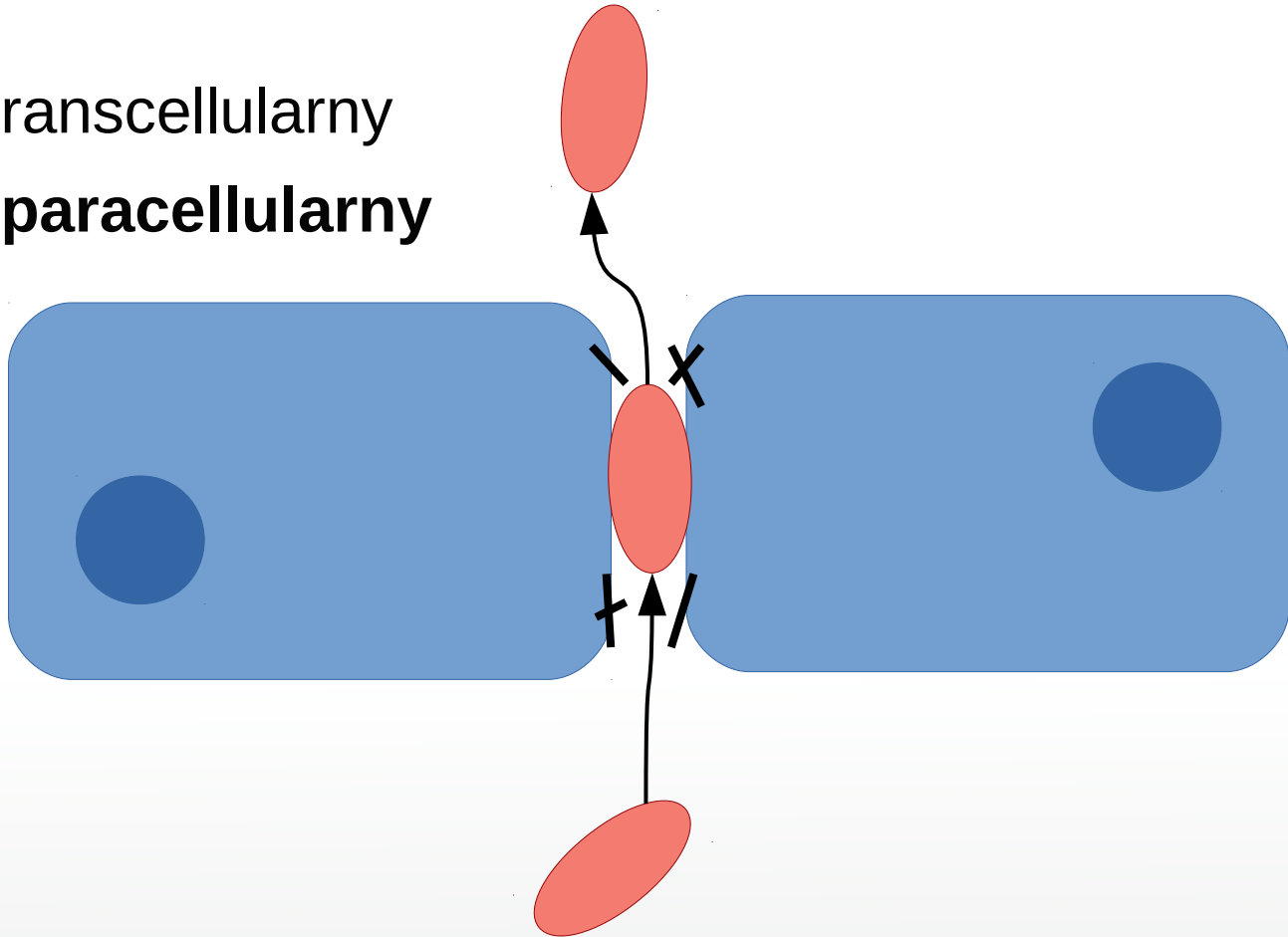
- najbardziej newralgiczny etap transferu
- konieczność inhibicji odpowiedzi komórki gospodarza
- mniejsze zagrożenie niż np. makrofagi – komórki śródbłonka nie są wyspecjalizowanymi fagocytami

- 3. Egzocytoza:**

- etap najmniej poznany
- wymaga czynnego udziału cytoszkieletu komórki gospodarza

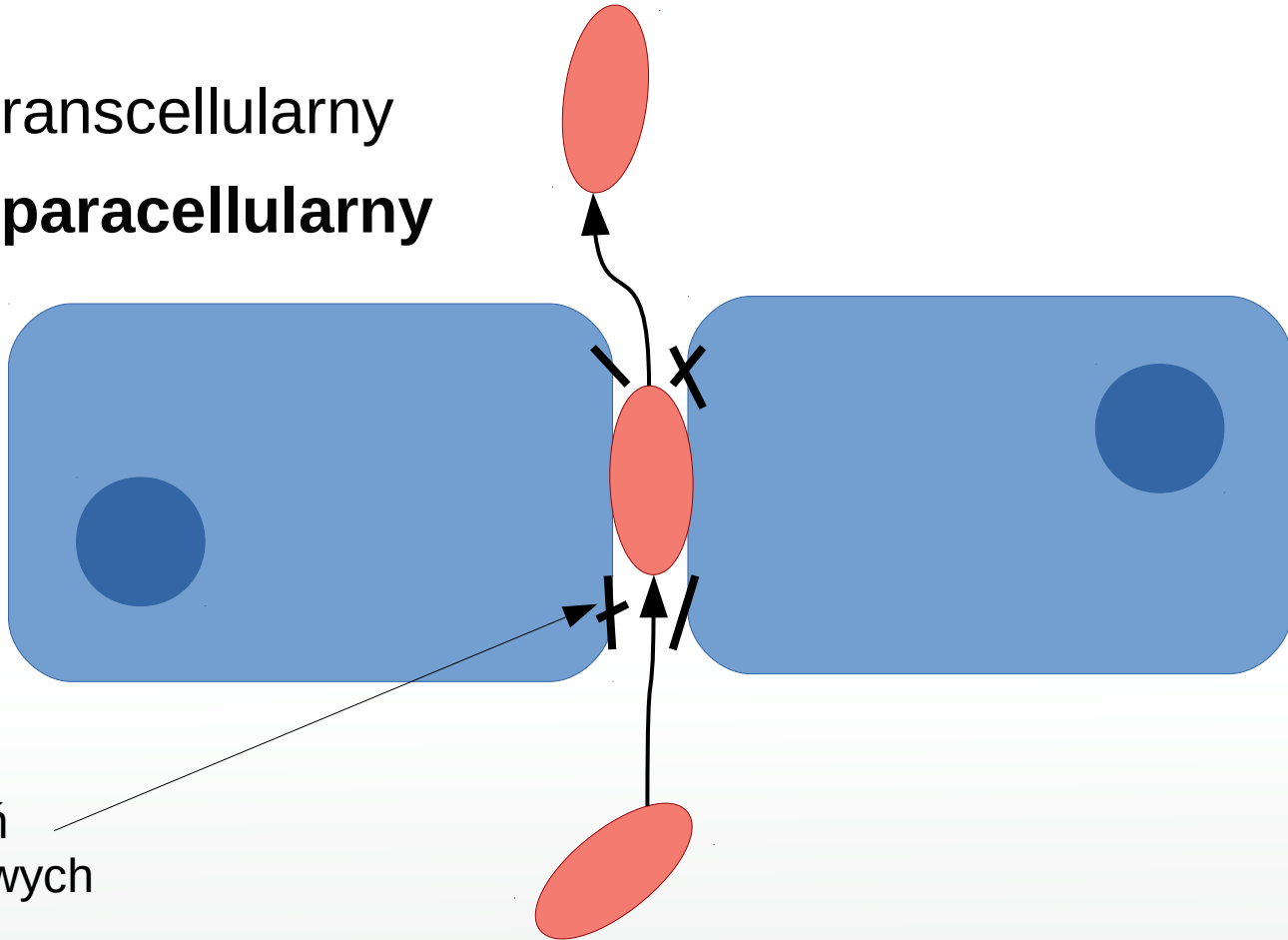
2. Przekraczanie BBB przez bakterie patogenne

- Mechanizm transcellularny
- **Mechanizm paracellularyny**



2. Przekraczanie BBB przez bakterie patogenne

- Mechanizm transcellularny
- **Mechanizm paracellularny**



rozkład połączeń
międzykomórkowych

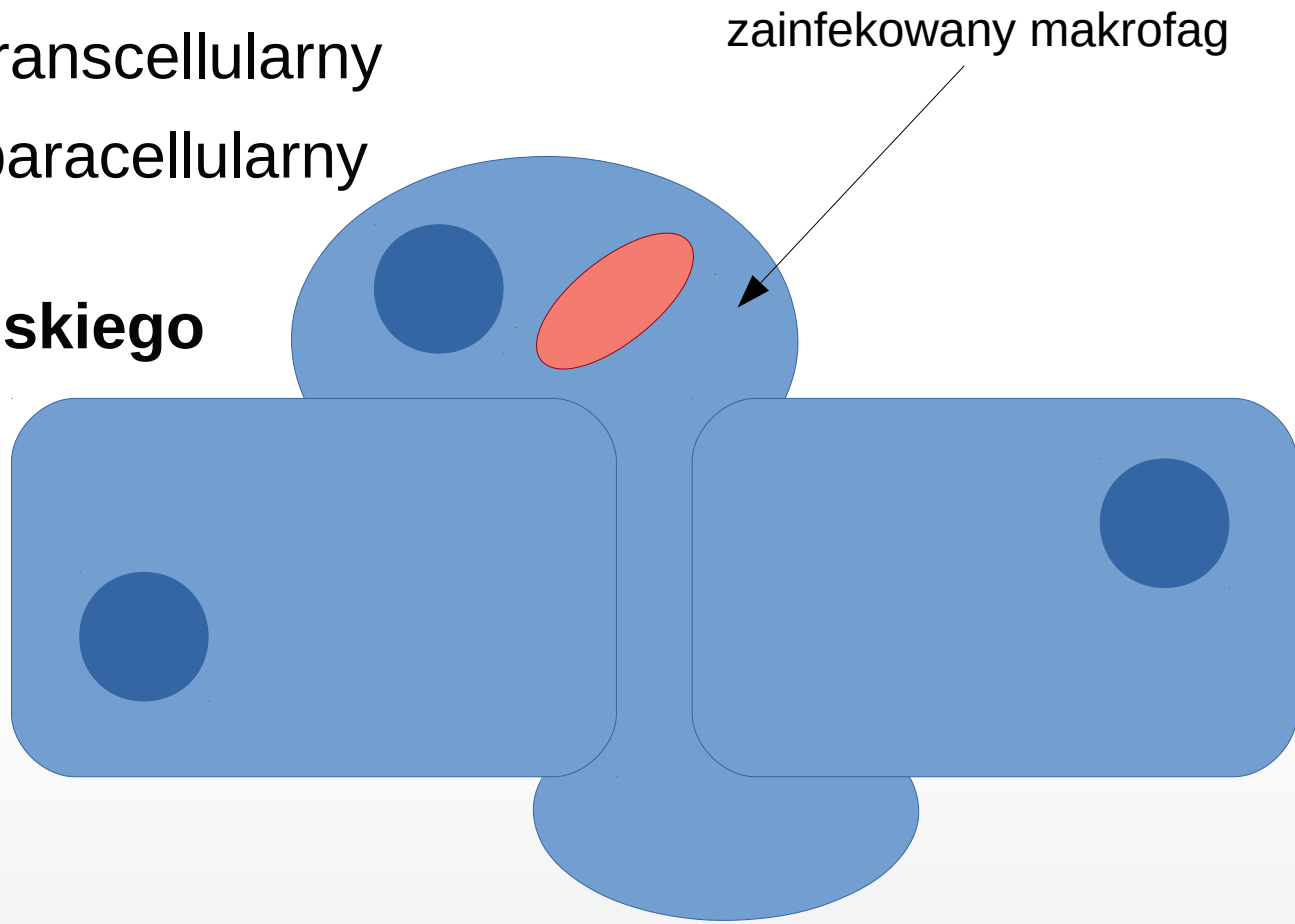


2. Przekraczanie BBB przez bakterie patogenne

- Mechanizm transcellularny
- **Mechanizm paracellularny**
 - wymaga czynnego udziału proteaz bakteryjnych
 - niektóre gatunki np. *N. meningitidis* aktywują wydzielanie metaloproteinaz macierzy komórkowej gospodarza (MMP-8)
 - związany z lokalnym rozkładem BBB i zwiększonym przeciekaniem (znaczne uszkodzenie tkanki nerwowej)
 - w skrajnych przypadkach transfer bakterii następuje przy pełnej degradacji BBB (cytolizyny i proteazy bakteryjne)

2. Przekraczanie BBB przez bakterie patogenne

- Mechanizm transcellularny
- Mechanizm paracellularny
- **Mechanizm konia Trojańskiego**





2. Przekraczanie BBB przez bakterie patogenne

- Mechanizm transcellularny
- Mechanizm paracellularny
- **Mechanizm konia Trojańskiego**
 - wymaga wyspecjalizowanej infekcji komórek fagocytydujących (np. makrofagów)
 - transfer bakterii przez BBB we wnętrzu komórki fagocytydującej
 - mechanizm „immunologicznie niemy” - bakteria ukryta we wnętrzu fagocyty nie indukuje stanu zapalnego w tkance



3. Kluczowy warunek przekroczenia BBB

Przeżycie bakterii w świetle naczyń → infekcja septyczna → osiągnięcie progowego stężenia komórek we krwi (wynika to ze stosunkowo niskiej częstości przekraczania BBB)



3. Kluczowy warunek przekroczenia BBB

Przeżycie bakterii w świetle naczyń → infekcja septyczna → osiągnięcie progowego stężenia komórek we krwi (wynika to ze stosunkowo niskiej częstości przekraczania BBB)

- *N. meningitidis* – synteza proteaz rozkładających przeciwciała
- *E. coli* K1 – otoczka (polimer kw. α -2,8-N-Ac-neuraminowego)
- *S. agalactiae* – peptydaza C5a (inhibicja układu dopełniacza)
- *Y. pestis* – unikanie fagocytozy
- *M. tuberculosis* (Mtb) – unikanie lizy w fagocycie



4. Udział układu immunologicznego

- **TNF- α** – mediator prozapalny, zwiększa przepuszczalność BBB
- **IL-17** – zakłóca szczelność TJ
- **IL-1 β** – zwiększa intensywność ekstrawazacji komórek fagocytujących

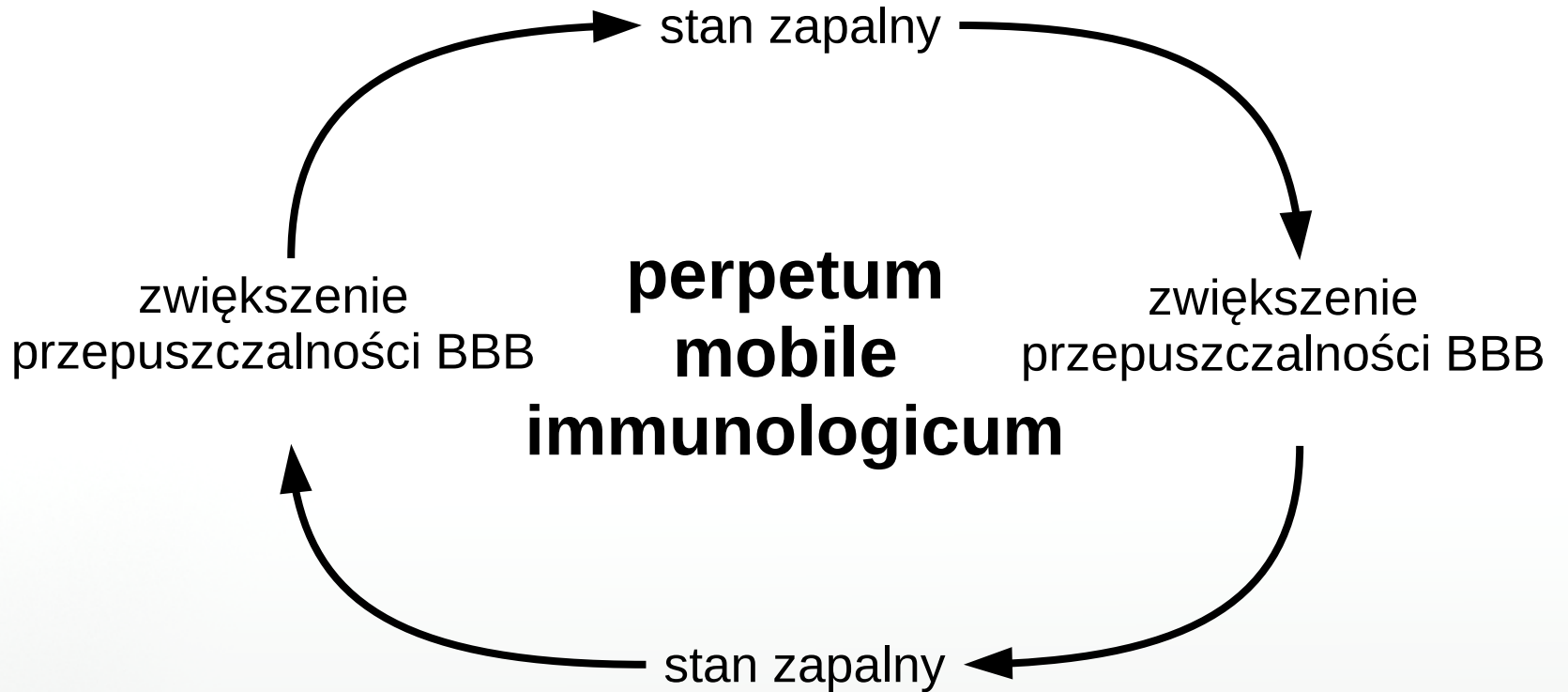
4. Udział układu immunologicznego

- **TNF- α** – mediator prozapalny, zwiększa przepuszczalność BBB
- **IL-17** – zakłóca szczelność TJ
- **IL-1 β** – zwiększa intensywność ekstrawazacji komórek fagocytujących

}
mechanizm
paracellularny

}
mechanizm
konia Trojańskiego

4. Udział układu immunologicznego





5. *Haemophilus influenzae* typ B (HiB)

- **Mechanizm transcellularny**
- OmpP2 – adhezyna wiążąca komórki śródbłónka przez oddziaływanie z LR (receptor lamininy), aktywuje szlak internalizacji
- Pilusy wiążące PAFR (receptor czynnika aktywującego płytki krwi)
- LPS – silny immunogen



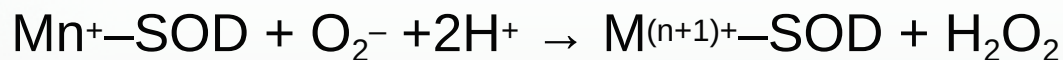
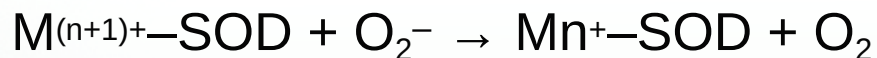
6. *Streptococcus pneumoniae*

- **Mechanizm paracellularny**
- RrgA – adhezyna, wiąże się do komórek śródbłonna przez PECAM-1 i plgR
- NanA (neuraminidaza A) – silny induktor stanu zapalnego i lokalnej „burzy cytokinowej”
- pneumolizyna – toksyna cytolityczna, bezpośrednio degraduje komórki śródbłonna
- PspA – antygen prezentowany na powierzchni otoczki, silny immunogen



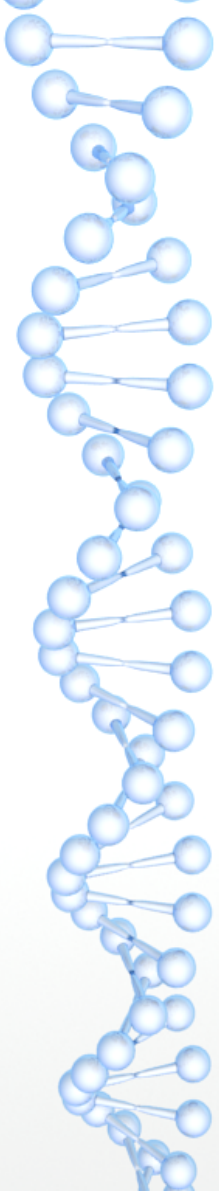
7. *Mycobacterium tuberculosis*

- **Mechanizm konia Trojańskiego**
- FbpABC2 – kompleks wiążący fibronektynę (wspomaga fagocytozę)
- KefB – antyport K^+/H^+ , wypompowuje H^+ ze światła fagosomu
- SodA/C – dysmutazy wspomagające przeżycie „wybuchu tlenowego”



8. *Listeria monocytogenes*

- **Różnorodne mechanizmy:**
 - mechanizm konia trojańskiego
 - mechanizm transcellularny
 - retrogradowy (wsteczny) transfer w aksonach nerwów czaszkowych
 - InlB (internalina B) – adhezyna wiążąca E-kadherynę, uczestniczy w indukcji wymuszonej fagocytozy (internalizacji)
 - LLO (listeriolizyna O)
 - Plc (fosfolipaza C)
- } odpowiadają za rozkład błon fagosomu (monomembranowego – po inwazji komórki; dimembranowego – przy transferze komórka → komórka)



8. *Listeria monocytogenes*

populacja mechanizmu
transcellularnego



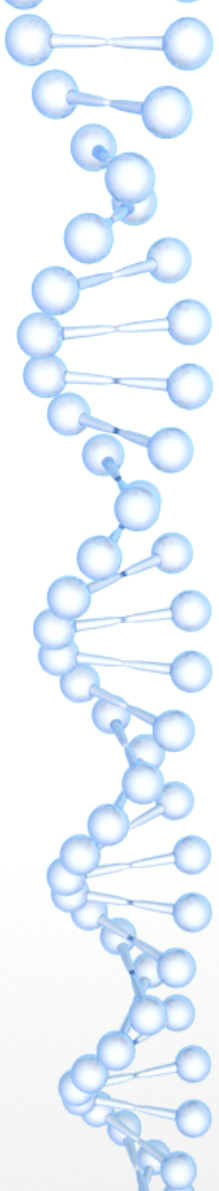
aktywacja odpowiedzi
immunologicznej śródbłónka
→ stan zapalny
→ zwiększanie ekspresji
adhezyn dla fagocytów



populacja mechanizmu konia
Trojańskiego



zwiększona ekspresja adhezyn
dla fagocytów → zwiększenie
częstości i szybkości
ekstrawazacji zainfekowanych
fagocytów





Bibliografia

- Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412. Published 2015 Jan 5. doi:10.1101/cshperspect.a020412
- Kim KS. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(8):625–634. doi:10.1038/nrmicro1952
- Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(2):243–261. doi:10.1128/CMR.00042-07
- van Leeuwen LM, Boot M, Kuijl C, et al. Mycobacteria employ two different mechanisms to cross the blood-brain barrier. *Cell Microbiol.* 2018;20(9):e12858. doi:10.1111/cmi.12858
- Rouphael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol.* 2012;799:1–20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1
- Parisi DN, Martinez LR. Intracellular *Haemophilus influenzae* invades the brain: is zyxin a critical blood brain barrier component regulated by TNF- α ?. *Virulence.* 2014;5(6):645–647. doi:10.4161/viru.36086
- Vázquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, et al. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(3):584–640. doi:10.1128/CMR.14.3.584-640.2001
- Jedrzejewski MJ. Pneumococcal virulence factors: structure and function. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001;65(2):187–207. doi:10.1128/MMBR.65.2.187-207.2001