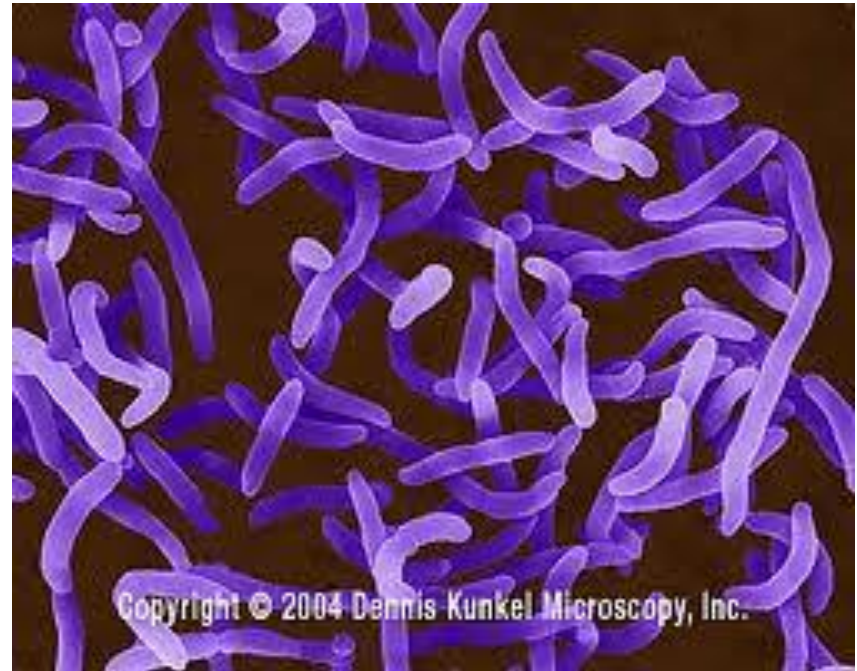
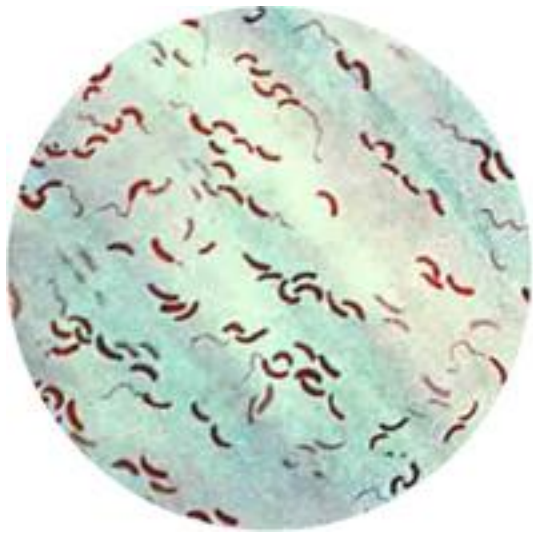


**Δονάκια:** gram (-), ζυμωτικά βακτηρίδια  
ΌΧΙ ΌΛΑ ΠΑΘΟΓΌΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

## *Vibrio cholerae*

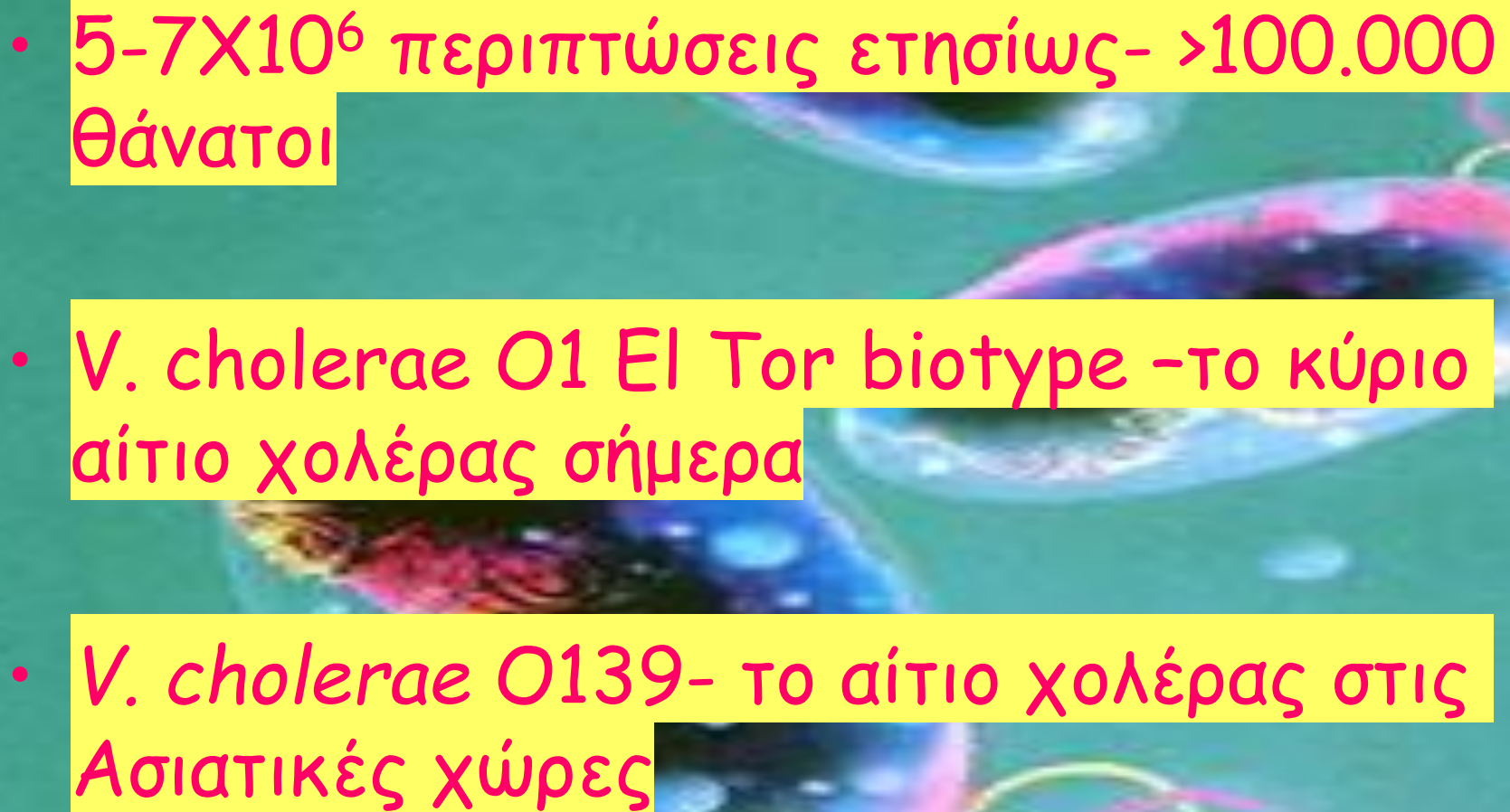


# Ιδιότητες

- Gram(-) βακτηρίδιο
- Αερόβιο, προαιρετικά αναερόβιο
- Καλλιεργείται εύκολα, αναπτύσσεται σε αλκαλικό pH, από 18<sup>0</sup>-42<sup>0</sup>
- Κινητό
- Παράγει καταλάση και οξειδάση
- Διασπά γλυκόζη και σουκρόζη
- Παράγει Ινδόλη από Τρυπτοφάνη

# Χολέρα

- Σοβαρή επιδημική νόσος
- Οφείλεται στο *V. Cholerae*
- Ενδημεί σε περιοχές φτωχής υγιεινής (Ινδία)
- 7 πανδημίες μέχρι το 1817 : 6 από το κλασσικό στέλεχος και 1 από El Tor
- 1993 στη Βενγκάλ επιδημία με στέλεχος O-139
- Πηγή: νερά μολυσμένα
- 2010 Haiti-*V. cholerae*, serogroup O1, serotype Ogawa, biotype El Tor
  - Θνητότητα: χωρίς θεραπεία : 60%  
χορήγηση υγρών : 1%

- 
- $5-7 \times 10^6$  περιπτώσεις ετησίως- >100.000 θάνατοι
  - *V. cholerae* O1 El Tor biotype -το κύριο αίτιο χολέρας σήμερα
  - *V. cholerae* O139- το αίτιο χολέρας στις Ασιατικές χώρες

## Cholera: a pandemic ignored

The seventh pandemic of cholera—an easily preventable and treatable disease—has claimed millions of lives since 1961, driven by the El Tor biotype. In January, 2023, WHO classified the most recent global cholera resurgence as a grade 3 emergency—an event requiring a major to maximal response. More than 500 000 cases were subsequently reported in 2023—with the highest counts in Afghanistan, Haiti, and the Democratic Republic of the Congo—resulting in 4007 deaths, a 71% increase in deaths from the previous year. Yet the disease continues to be neglected in health agendas and on the political stage. How can such a pandemic have been left to persist for so long?

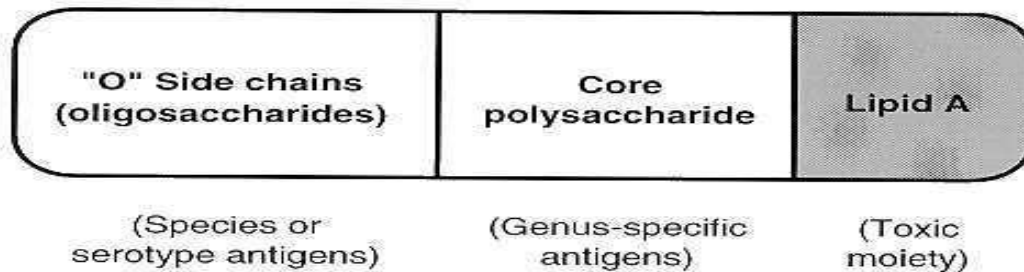
production had expanded to 36 million doses, yet earlier this year the stockpile was entirely depleted despite the decision in October, 2022, to maximise reserves by switching from a two-dose regimen to a single-dose regimen for outbreak response. Gavi expects that the recent prequalification of the new simplified vaccine, Euvichol-S, which offers similar efficacy to existing vaccines, will help alleviate vaccine shortage by 2025 due to its easier and cheaper production.

However, cholera's resurgence transcends mere technical failures. It is deeply entrenched in the broader systemic issues of war, climate change, and social inequities. Conflict weakens, if not destroys, health



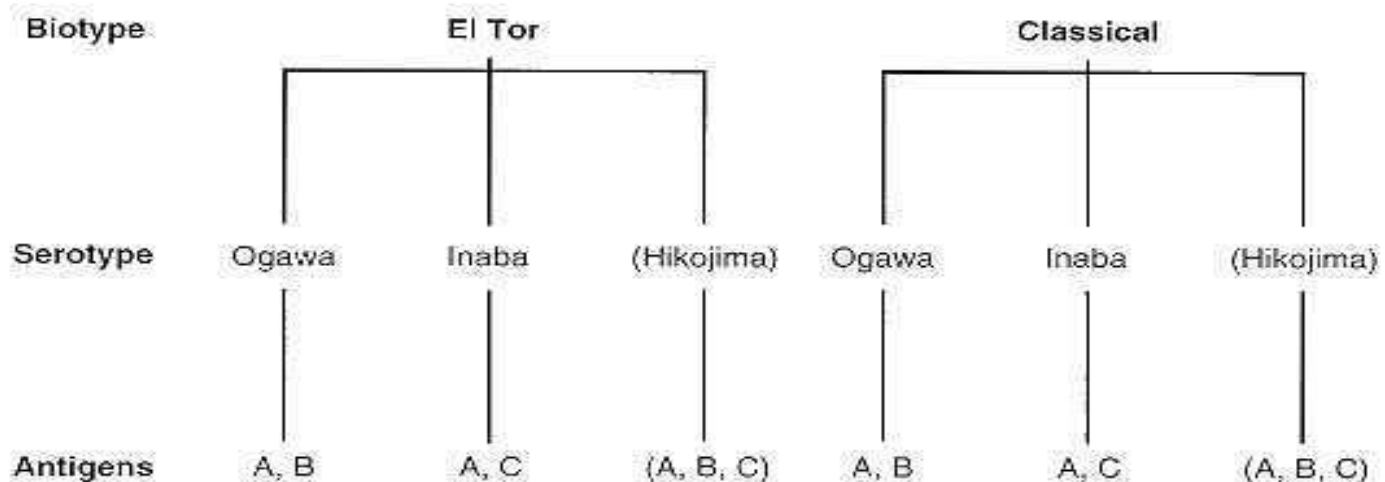
Zujardin la Belby/Anadolu Agency via Getty Images

- Το είδος *V.cholerae* περιλαμβάνει 200 ορομάδες με βάση το αντιγόνο O του LPS
- Μόνο τα στελέχη O1 και O139 προκαλούν τη νόσο χολέρα



# Ταξινόμηση: O1 Αντιγόνο

- 2 Βιότυποι: **El Tor** και **Κλασσικός**
- V. cholerae* O1 διαιρείται περαιτέρω σε 3 ορότυπους (Inaba, Hikojima and Ogawa).
- Ο διαχωρισμός γίνεται με 3 αντιγονικούς καθοριστές του O αντιγόνου.



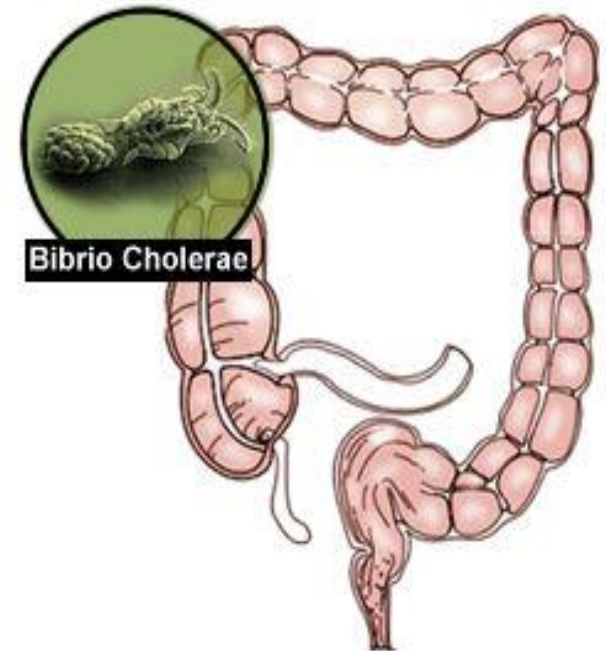
# Ταξινόμηση: Άλλα αντιγόνα

- **O139 Ορότυπος**
  - 1993: νέα οροομάδα (O139) προκαλεί επιδημία στο Bangladesh.
  - O139 στελέχη παράγουν πολυσακχαριδικό έλυτρο όχι όμως O1 LPS ή O1 αντιγόνο.
- **Non-O1, Non-O139 Οροομάδες**
  - Οι περισσότερες είναι CT (cholera toxin) αρνητικές και δεν σχετίζονται με επιδημική νόσο
  - Ασυμπτωματικές μορφές συχνότερες με τον βιότυπο El Tor.



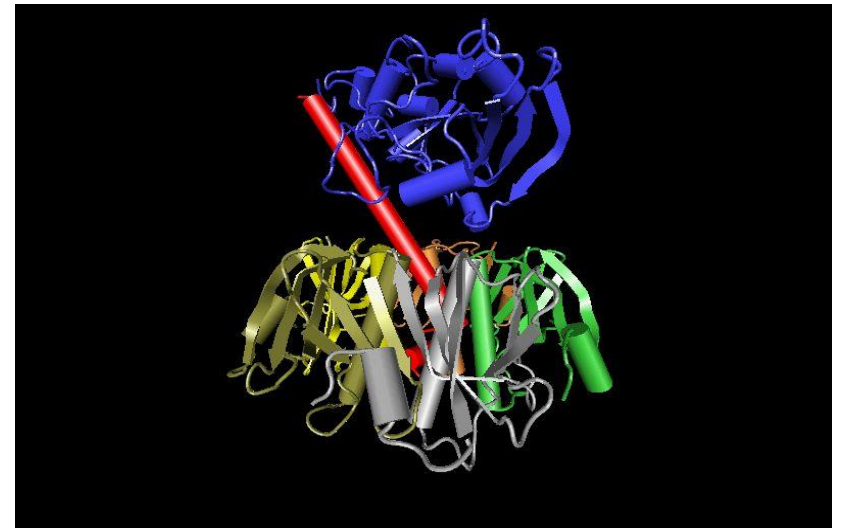
# Παθογένεια

- $10^8$ - $10^{11}$  βακτήρια σε άτομα με φυσιολογική γαστρική οξύτητα
- Επιβίωση κατά τη διέλευση από το στομάχι(γαστρικό υγρό).
- Τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται στο λεπτό έντερο όπου παράγουν την εντεροτοξίνη
- Τα κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου **δεν** εμφανίζουν βλάβες
- Άτομα που πάσχουν απεκκρίνουν  $10^{13}$  βακτήρια/ημέρα Κατάποση του βακτηρίου με μολυσμένο τρόφιμο ή μολυσμένο νερό



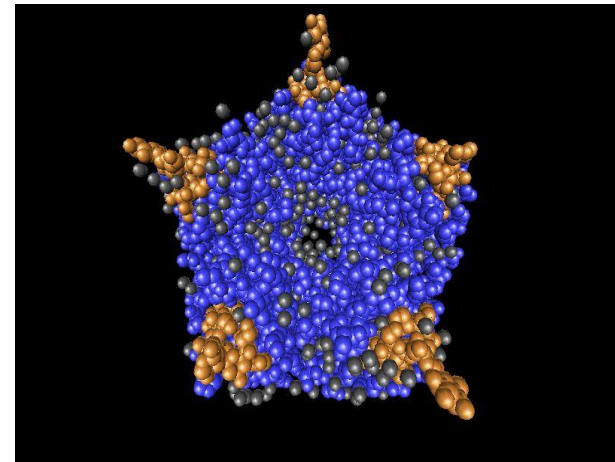
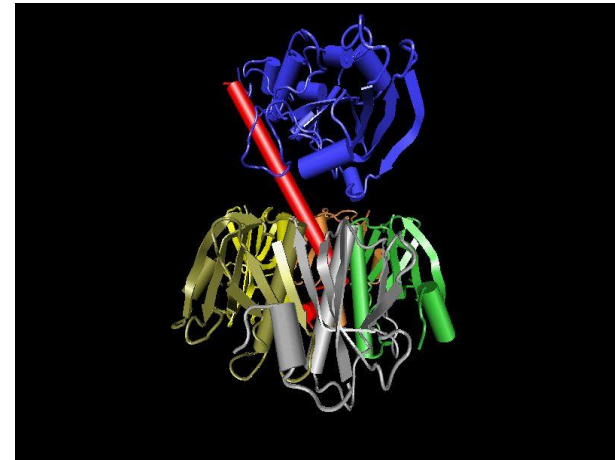
# Παθογένεια: Cholera Toxin (CT)

- 1983: Ο Levin χορηγώντας καθαρή CT σε εθελοντές, απέδειξε ότι η τοξίνη προκαλεί τη νόσο χολέρα.
  - Κατανάλωση μόνο 5μg καθαρής τοξίνης οδηγεί στη παραγωγή 1-6L διαρροϊκών κοπράνων.
- CT προκαλεί έντονη ανοσολογική απάντηση του βλεννογόνου απουσία adjuvant.
- Αμεση επίδραση της CT στο ανοσολογικό:
  - επαγωγή CD25 και MHC τάξης II μόρια στα B cells
  - απόπτωση CD8+ T κυττάρων
  - ενεργοποίηση μακροφάγων
  - παραγωγή IL-10.



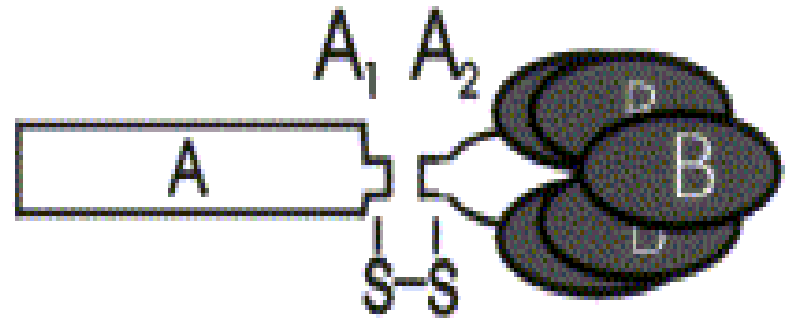
# Παθογένεια: Cholera Toxin Δομή

- Πρότυπο A/B τοξινών-κωδικοποιείται από βακτηριοφάγο
- Αποτελούνται από 1 υπομονάδα A και 5 υπομονάδες B
- Η υπομονάδα B έχει μ.μ περίπου 11.6kDa η κάθε μία και σχηματίζει ένα πενταμερή δακτύλιο.



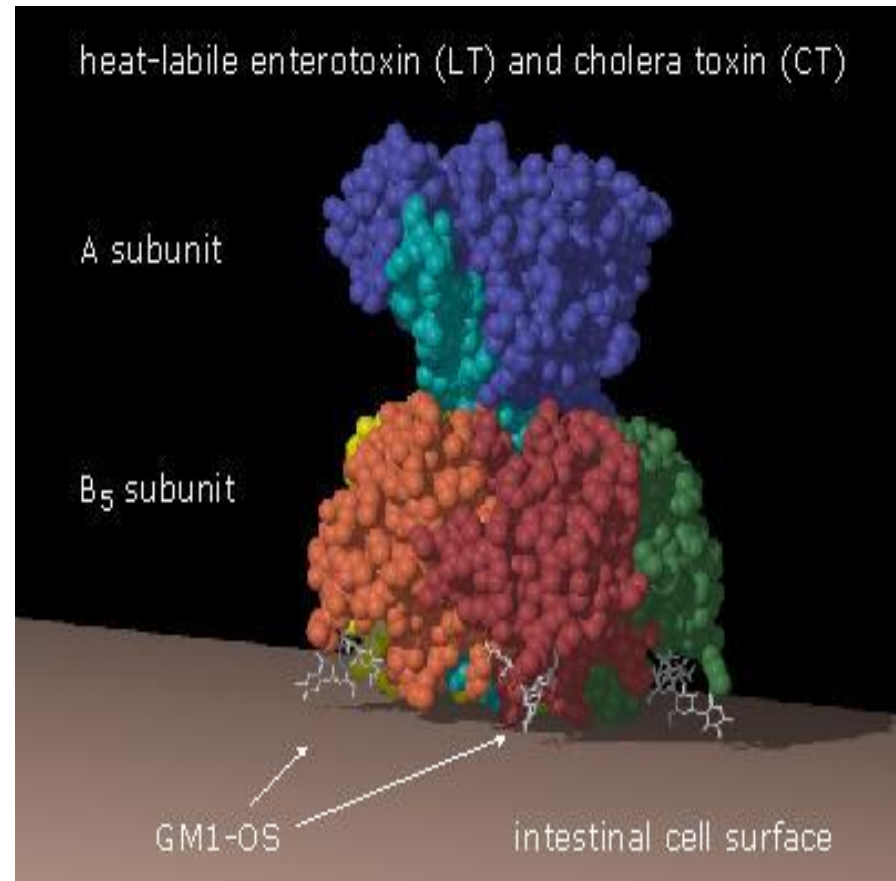
# Παθογένεια: Cholera Toxin Δομή

- Η υπομονάδα A έχει δράση ADP-ριβοσυλοτρανσφεράσης
- Διασπάται πρωτεολυτικά σε 2 πολυπεπτίδια:
- A1 (21.8kDa) με ενζυματική δράση
- A2 (5.4kDa)



# Παθογένεια: Cholera Toxin

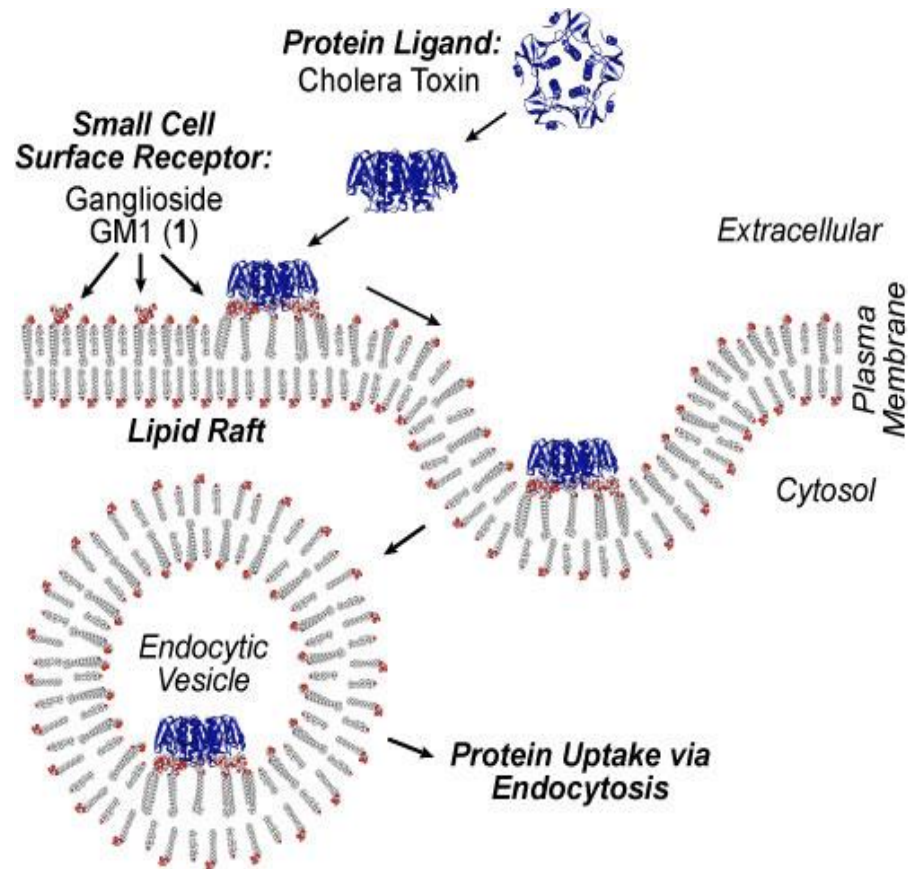
- Η βιολογική δράση της τοξίνης εξαρτάται από τη δέσμευσή της (υπομονάδα Β) σε ειδικούς υποδοχείς του ευκαρυωτικού κυττάρου.
- Τα Β ολιγομερή δεσμεύονται με υψηλή affinity αποκλειστικά με μια GM1 γαγγλιοσίδη.



B subunits bind to GM1 Receptor

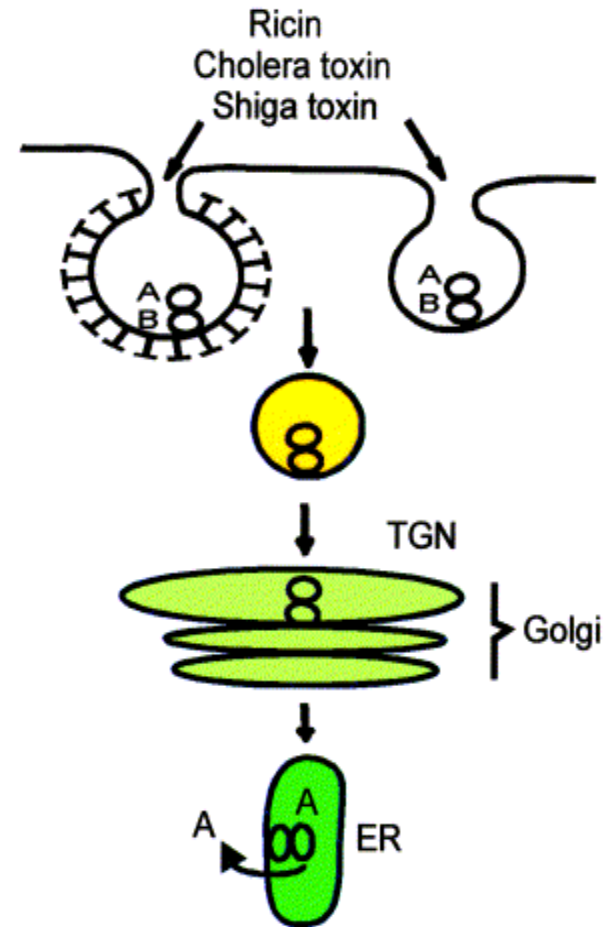
# Παθογένεια: Cholera Toxin

- Είσοδος του συμπλέγματος CT-GM1 στο κύτταρο και σχηματισμός ενδοκυτταρίων κενοδοπιών.



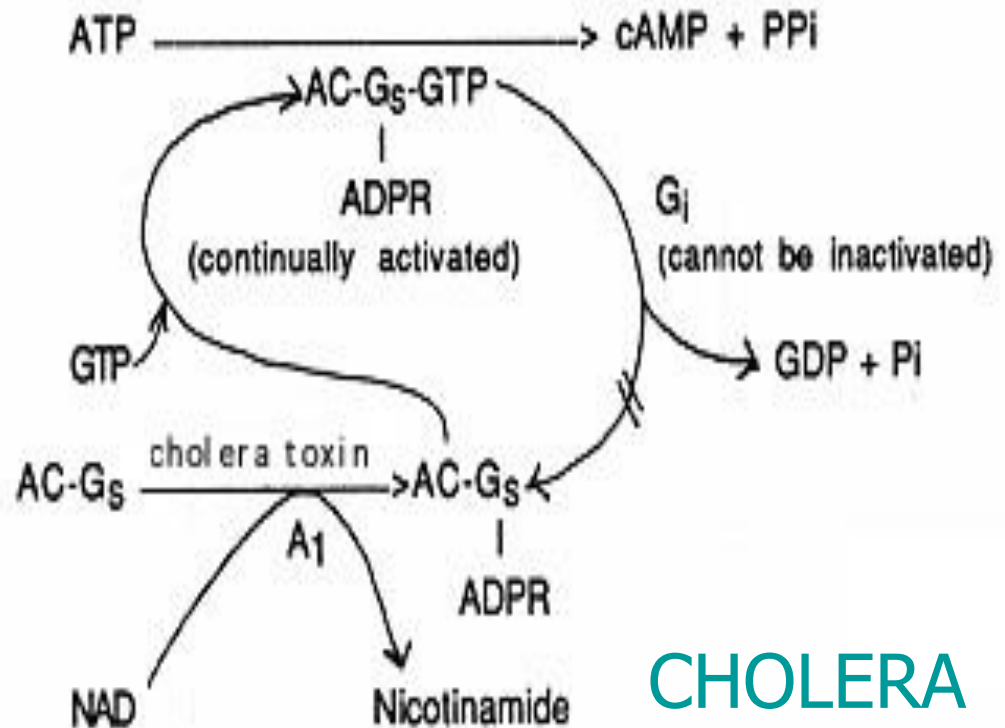
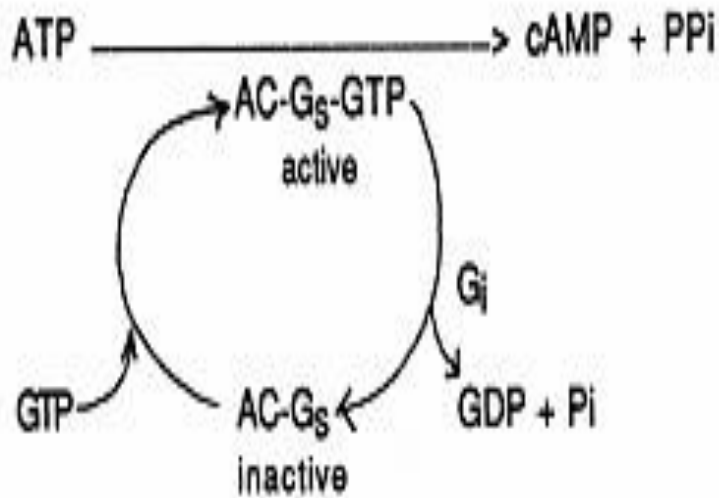
# Παθογένεια: Cholera Toxin

- Η τοξίνη διαπερνά τα σωματίδια Golgi (TGN) και φθάνει στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER)
- Εκεί ενεργοποιείται το A1 πεπτιδίο, το οποίο ασκεί τη δράση του στην adenylate cyclase (AC).



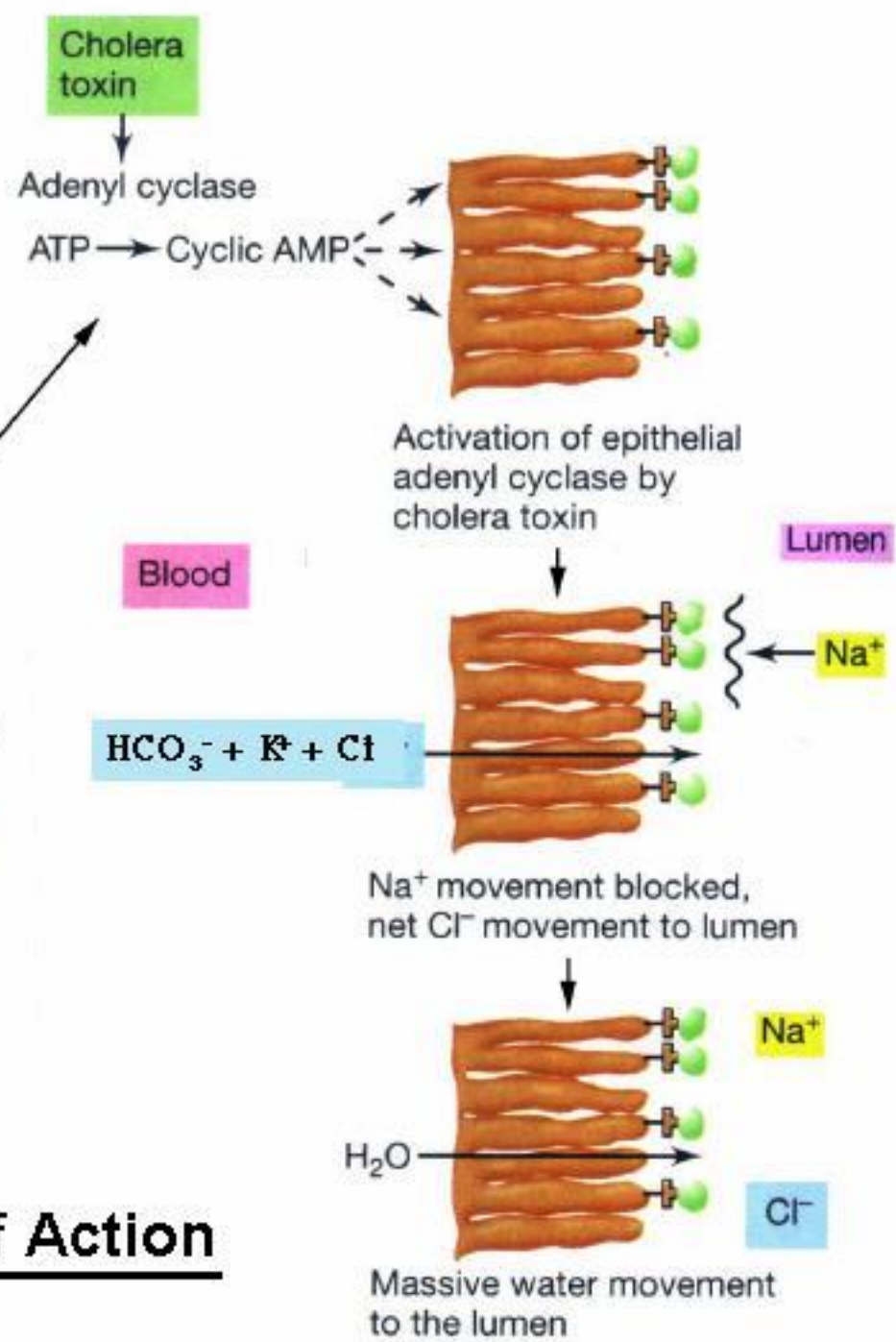
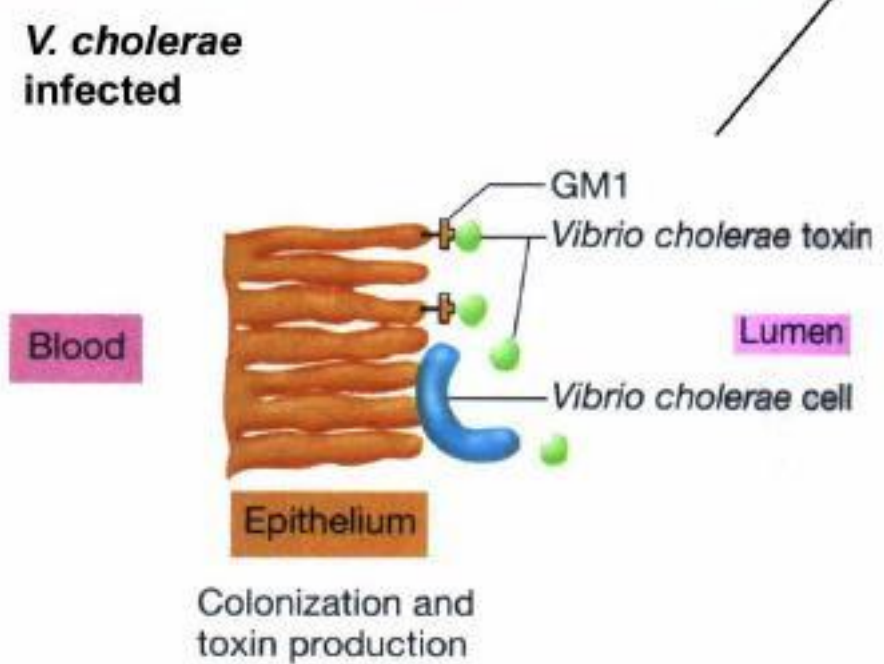
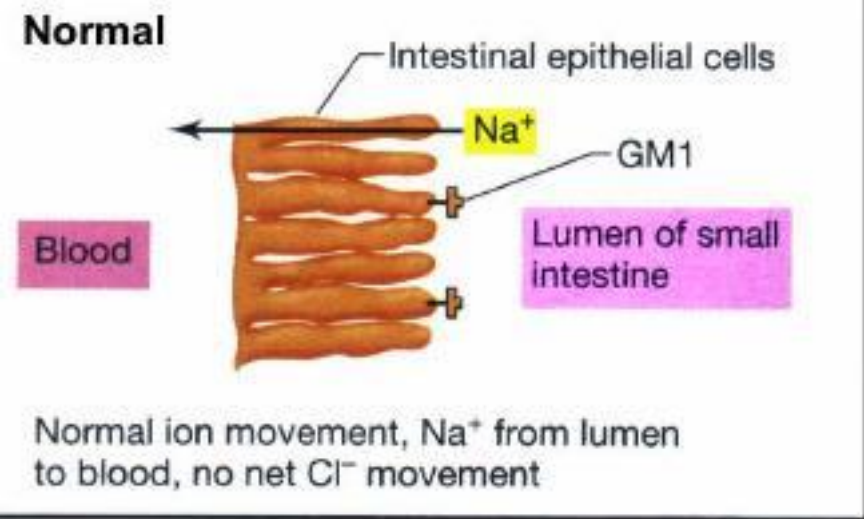
# Μηχανισμός δράσης: Cholera Toxin

## Φυσιολογική ενεργοποίηση



CHOLERA





# Cholera Toxin, Mechanism of Action

# Μηχανισμός δράσης τοξίνης της χολέρας

[https://www.youtube.com/watch?v=QDp7a8yIHpc&ab\\_channel=RyanAbbott](https://www.youtube.com/watch?v=QDp7a8yIHpc&ab_channel=RyanAbbott)

# Παθογένεια

- Toxin Coregulated Pilus-υποδοχέας του φάγου που φέρει την τοξίνη, συμμετέχει στην προσκόλληση στον εντερικό βλενογόνο.
- *Accessory cholera enterotoxin*
- Τοξίνη της αποφρακτικής ζώνης-αυξάνει την εντερική διαπερατότητα.
- *Colonization factor*-διευκολύνει την προσκόλληση
- *Neuraminidase*-βοηθά στην αποκάλυψη περισσότερων υποδοχέων
- ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΕΚΦΡΑΖΟΥΝ ΤΑ O1 και O139 που προκαλούν νόσο

# Κλινικά σύνδρομα

- Ασυμπτωματική ή ήπια νόσος σε άτομα σε χώρες που ενδημεί η νόσος
- Ήπια διάρροια έως θανατηφόρος νόσος σε λίγες ώρες από την έναρξη-υδαρής διάρροια με βλέννη (όψη ρυζόνερου).
- Προϋπάρχουσα ανοσία, μέγεθος ενοφθαλμίσματος, βιότυπος, ομάδα αίματος επηρεάζουν τη βαρύτητα.

# Ανοσία

- Αντισώματα έναντι συστατικών του μικροβίου και της τοξίνης.
- Χαμηλοί τίτλοι, προστασία
- Σπάνιες νέες προσβολές
  
- ΠΡΟΛΗΨΗ
- Κίνδυνος νόσου σε ταξιδιώτες-0.001%-0.01% ανα μήνα παραμονής σε αναπτυσσόμενη χώρα
  - ΕΜΒΟΛΙΟ:
    - 1)παρεντερικά: νεκρά κύτταρα του μικροβίου ή LPS
    - 2) από του στόματος
      - α) υπομονάδα Β με  $10^{11}$ νεκρά κύτταρα-ΠΟΙΚΙΛΛΙΑ στην απάντηση-προστατεύει για 3 μήνες από τη νόσο των ταξιδιωτών.
      - β)ζωντανό εξασθενημένα στελέχη-στερούνται της ενζυματικής δράσης

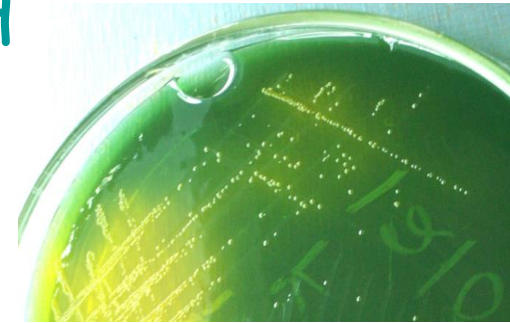
ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΜΒΟΛΙΟ ΓΙΑ ΤΟ O139



ΘΕΡΑΠΕΙΑ: Azithromycin- μια δόση φάρμακο εκλογής, εναλλακτικά Ciprofloxacin, έχει εμφανιστεί αντοχή.

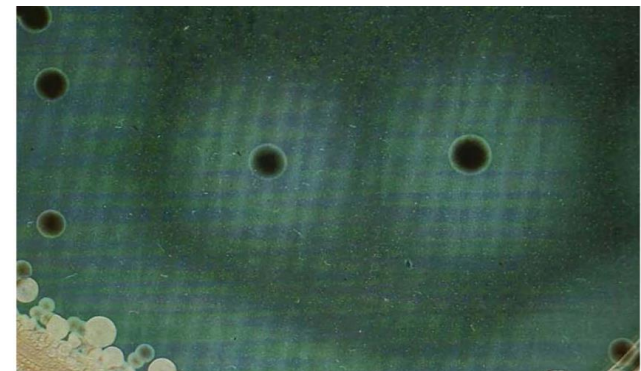
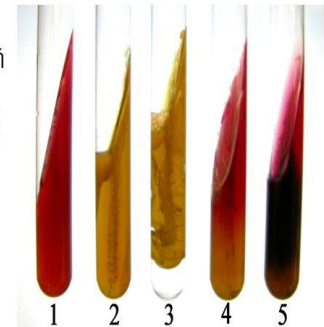
# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Εμβολιασμός σε αλκαλικό πεπτονούχο ζωμό (pH 8.4-8.5)
- Επώαση 6-8 ώρες
- Ανακαλλιέργεια στο υλικό Thiosulfate Citrate Bile Salts Sucrose άγαρ
- Ανακαλλιέργεια σε υλικό Kligler
- Συγκόλληση με τον αντιορρό
- Διαχωρισμός βιοτύπου με βάση την ευαισθησία στην Πολυμυξίνη.
  - *Vibrio Cholerae*: ευαίσθητο στην Πολυμυξίνη



Kligler Iron Agar

- Με αυτό το υλικό ελέγχουμε τη διάσπαση της γλυκόζης, λακτόζης, την παραγωγή  $H_2S$  με ή χωρίς την παραγωγή αερίου.
- Αν το βακτήριο διασπά τη γλυκόζη με παραγωγή αερίου παρατηρείται κίτρινο χρώμα στην ευθεία στήλη και σχηματισμό φυσαλίδων ή ανασήκωση του υλικού. Αν παράγει  $H_2S$  μαύρο χρώμα στην ευθεία στήλη. Αν διασπά τη λακτόζη κίτρινο χρώμα σε όλο το υλικό.



# Vibrio parahaemolyticus

- **Επιδημιολογία:** συνδέεται με την κατανάλωση ωμών ψαριών, οστρακοειδών (κυρίως στρειδιών).
- **Λοιμογόνος δόση:**  $10^5$  ζωντανά κύτταρα
- **Λοιμογόνος δράση:** Εντεροδυσεντερικό (τελικός ειλεός, παχύ έντερο).
- Το **πιό συχνό αίτιο** γαστρεντερίτιδας σε Ασία και Ιαπωνία, **το πιο συχνό αίτιο** γαστρεντερίτιδας από Vibrio στις ΗΠΑ
- **ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ:** ΌΧΙ απόλυτα κατανοητή-παράγει αιμολυσίνη, συστήματα έκκρισης τύπου III.



# Κλινική εικόνα-Διάγνωση

- Υδαρείς κενώσεις, κοιλιακά άλγη
- Συστηματικά συμπτώματα -σπανιότερα.
- Ανεύρεση πυοσφαιρίων και σπανιότερα αίματος στα κόπρανα

# Vibrio vulnificus

- Το πιο συχνό αίτιο **σηψαιμίας** από Vibrio.
- Προξενεί **Θανατηφόρες** λοιμώξεις δέρματος.
- Μολυνόμαστε από μολυσμένα νερά τους ζεστούς μήνες κυρίως αλλά και από κατανάλωση μολυσμένων οστρακοειδών.
- **Κλινική εικόνα:** γαστρεντερίτιδα με απότομη έναρξη η οποία εξελίσσεται σε σήψη.
- **Στις λοιμώξεις δέρματος υπάρχει οίδημα, ερύθημα που εξελίσσεται σε νέκρωση. Θνητότητα 20-30%**
- Πιο ευάλωτα τα άτομα με χρόνια νοσήματα.