

İnvaziv fungal enfeksiyonlar

Patogenez: Mikrobiyomdan enfeksiyona

Prof Dr Ayşe Kalkancı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Ankara

Mantarlar kimlerde hastalık yapar ?

- Dermatofitler
- Dimorfikler
 - *Coccidioides, Blastomyces, Histoplasma*
- *Cryptococcus* türleri



Sağlıklı konak

Mantarlar kimlerde hastalık yapar ?



Hayatı tehdit eden ciddi mantar enfeksiyonları,
(hemen) her zaman **fırsatçı** enfeksiyonlardır.

Mantarlar nerelerde bulunur ?

Endojen enfeksiyonlar

- *Candida*
- *Trichosporon*
- *Malassezia*

Ekzojen enfeksiyonlar

- *Cryptococcus*
- *Aspergillus*
- *Fusarium*
- *Rhodotorula*
- Mucorales (Mucoromycotina)

Mantarlar nerelerde bulunur ?

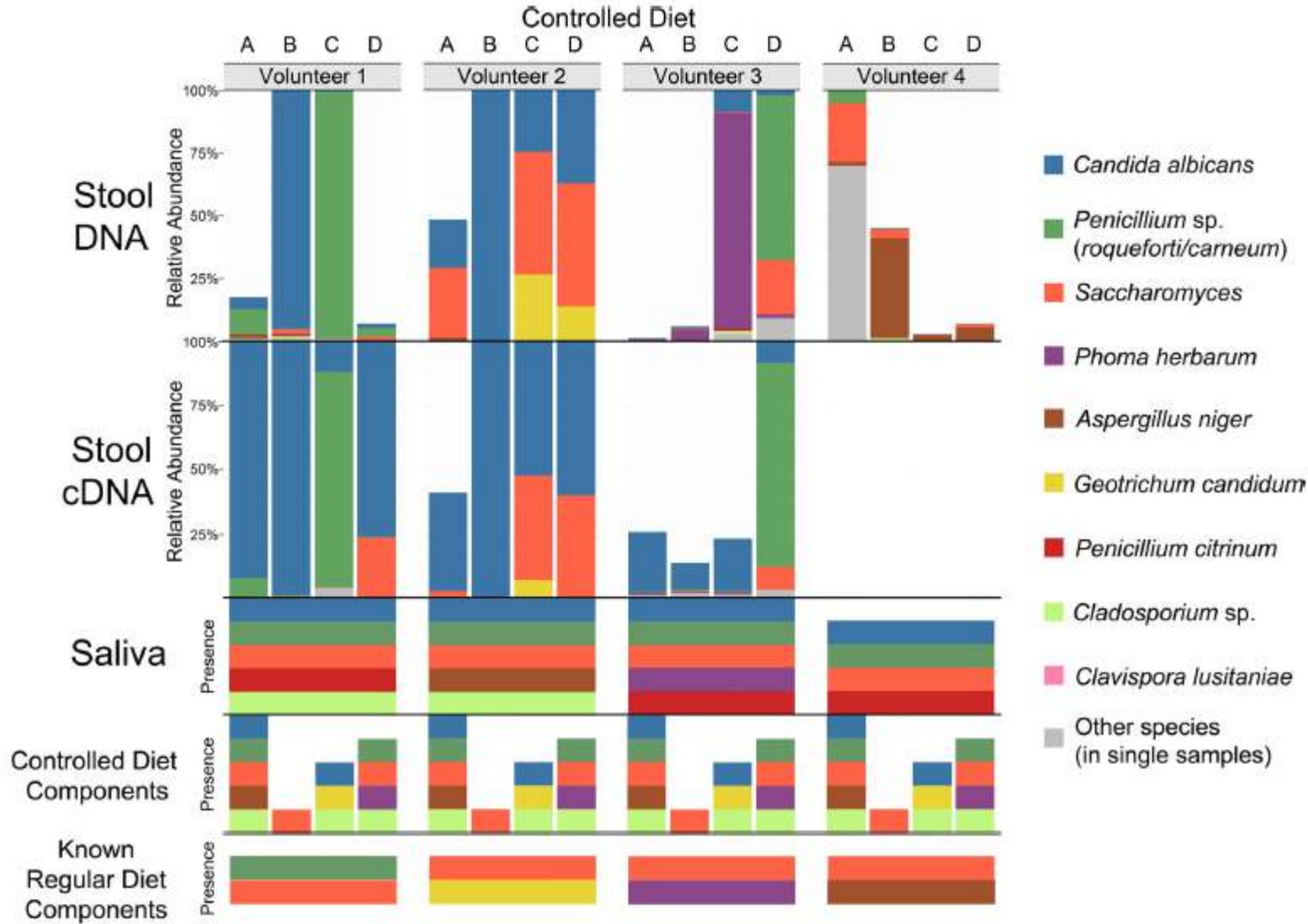
Endojen enfeksiyonlar

- *Candida*
- *Trichosporon*
- *Malassezia*
- *Cryptococcus*
- *Aspergillus*
- *Fusarium*
- *Rhodotorula*
- Mucorales (Mucoromycotina)

Ekzojen enfeksiyonlar



Mikrobiyom çalışmaları



- Diyet etkiliyor
- Bireysel farklar var
- DNA veya RNA izole etmek sonucu değiştiriyor



Investigating Colonization of the Healthy Adult Gastrointestinal Tract by Fungi

March/April 2018 Volume 3 Issue 2 e00092-18

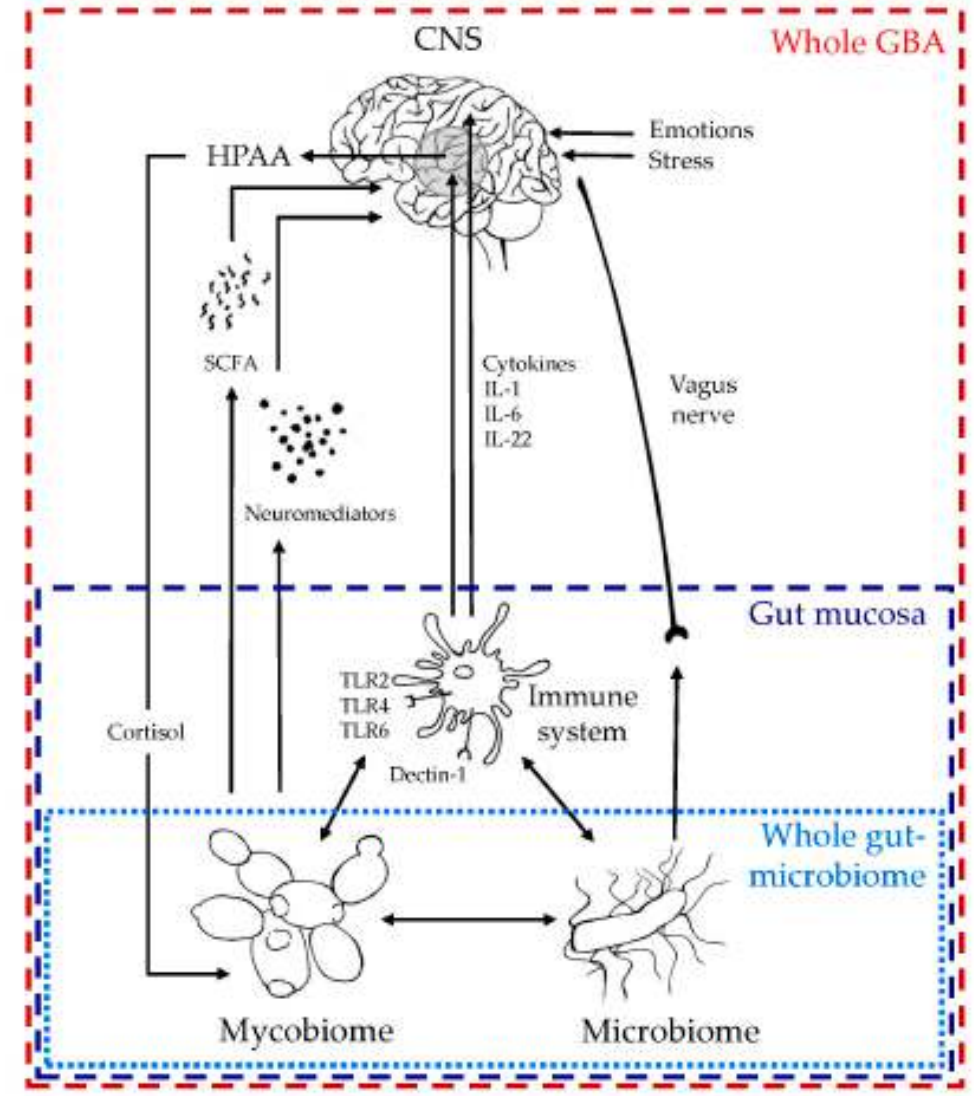


Review

The Mycobiome: A Neglected Component in the Microbiota-Gut-Brain Axis

- Candida*
- Cryptococcus*
- Malassezia*
- Trichosporon*
- Cladosporium*
- Debaryomyces hansenii*
- Penicillium roqueforti*
- Saccharomyces*
- Penicillium*

- Saccharomyces cerevisiae*
- Malassezia restricta*
- Candida albicans*



Review

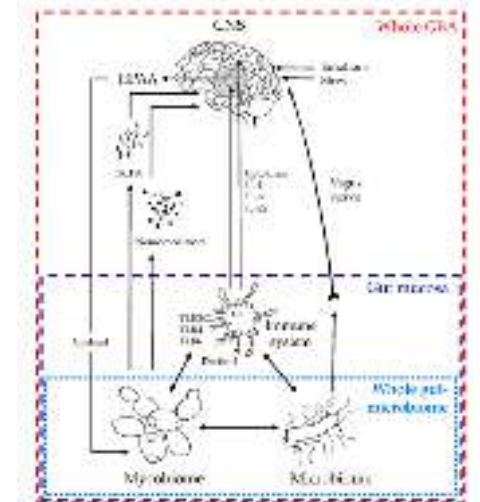
The Mycobiome: A Neglected Component in the Microbiota-Gut-Brain Axis

Candida
Cryptococcus
Malassezia
Trichosporon
Cladosporium
Debaryomyces hansenii
Penicillium roqueforti
Saccharomyces
Penicillium

Saccharomyces cerevisiae
Malassezia restricta
Candida albicans

- Duygular ve stres florayı değiştirir
- Kortizol seviyesi mikrobiyom üzerine etkili
- Mikrobiyom – mikrobiyom ilişkili

- TLR2,4,6
- Dectin-1



Healthy individuals

Acremonium
Acremonium sp.^a
Agaricus
Alternaria^a
Armillaria^a
Arxiozyma telluris^a
Aspergillus
Aspergillus ruber
Aspergillus versicolor
Asterophora parasitica^a
Auricularia^a
Bjerkandera adusta
Blastoschizomyces capitatus
Candida
Candida albicans
Candida edaphicus^a
Candida glabrata
Candida guilliermondii
Candida kefyr
Candida krissii
Candida krusei
Candida lusitaniae
Candida parapsilosis
Candida rugosa^a
Candida spp.
Candida tropicalis
Candida zeynaloides
Cephalosporium sp.^a
Ceratobasidium sp.^a
Ceratocystis^a
Ceriporia^a

Chaetomium
Chondrostereum^a
Cinereomyces^a
Cladosporium
Claviceps^a
Clavispora
Cochliobolus^a
Colletotrichum^a
Coniosporium
Cryptococcus
Cryptosporidium
Debaryomyces
Eurotium
Eutima
Exophiala
Filobolus
Fusarium
Fusarium
Galactinomyces
Galactomyces
Galactomyces
Geothricum spp.
Geotrichum candida
Gloeotinia temulenta
Glomerella
Hanseniaspora
Hymenochaete
Hypholoma
Kluyveromyces
Kluyveromyces hubeiensis

Lasiodiplodia
Lentinus
Lycogala flavofusca
Mortierella
Phaeococcomyces
Phanerochaete stereoides
Phlebia
Pichia
Psathyrella candolleana

Rhodotorula
Rhodotorula glutinis
Rhodotorula rubra
Wallemia
Xeromyces^a
Yarrowia lipolytica
Zygosaccharomyces^a

- HIV enfeksiyonu mikrobiyom çeşitliliğini azaltıyor
- *Candida* baskın cins haline geliyor
- Sağlıklılarda olmayan *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffe* gibi etkenler floraya yerleşiyor

HIV infection

Candida albicans
Candida glabrata
Candida krusei
Candida parapsilosis
Candida spp.
Candida tropicalis
Cryptococcus neoformans
Geotrichum candida
Histoplasma capsulatum^a
Penicillium marneffe
Saccharomyces cerevisiae

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Cherrier, Masson, France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et maladies infectieuses 45 (2015) 9–16

General review

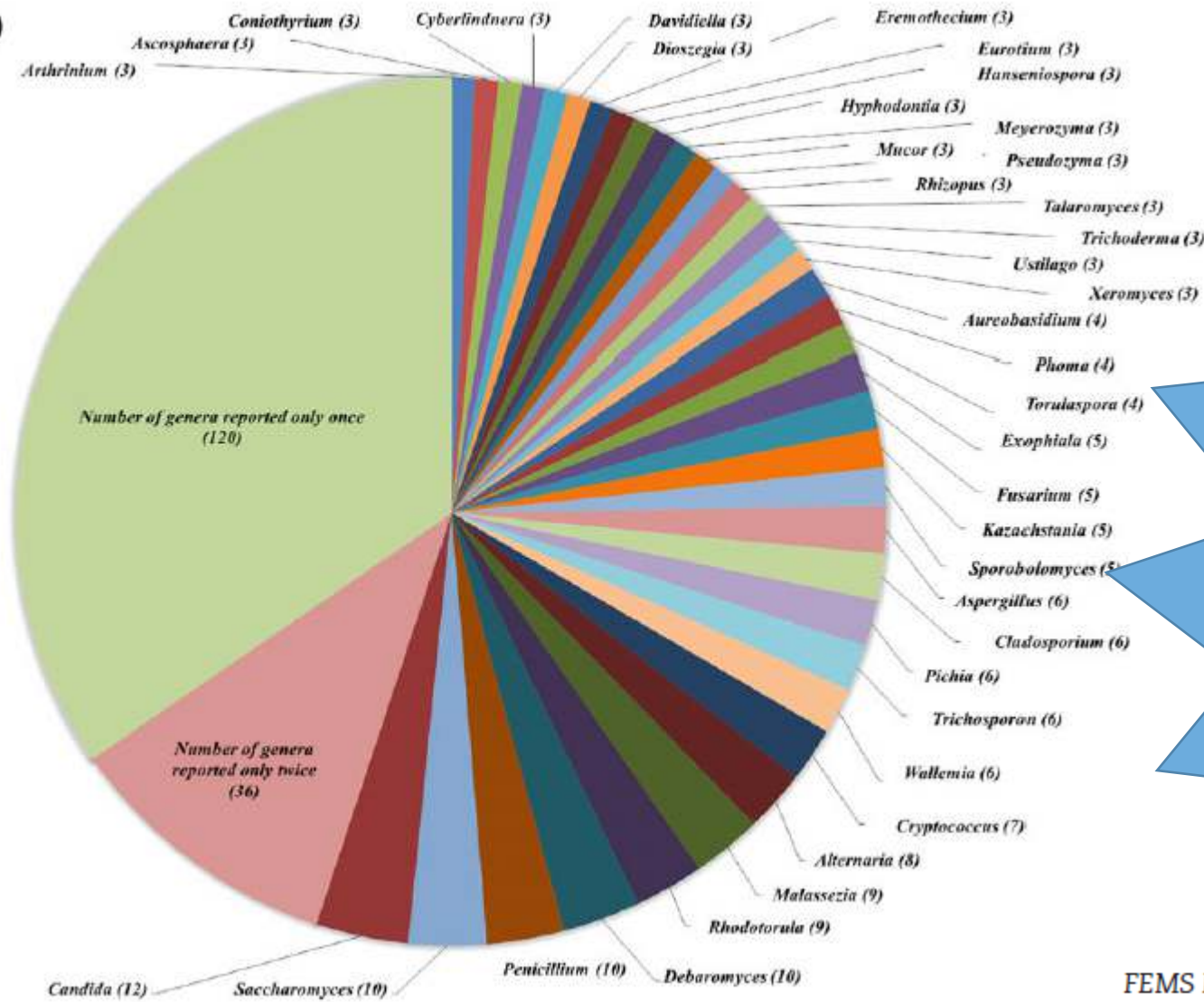
Digestive tract mycobiota: A source of infection

Le mycobiome digestif comme source d'infection

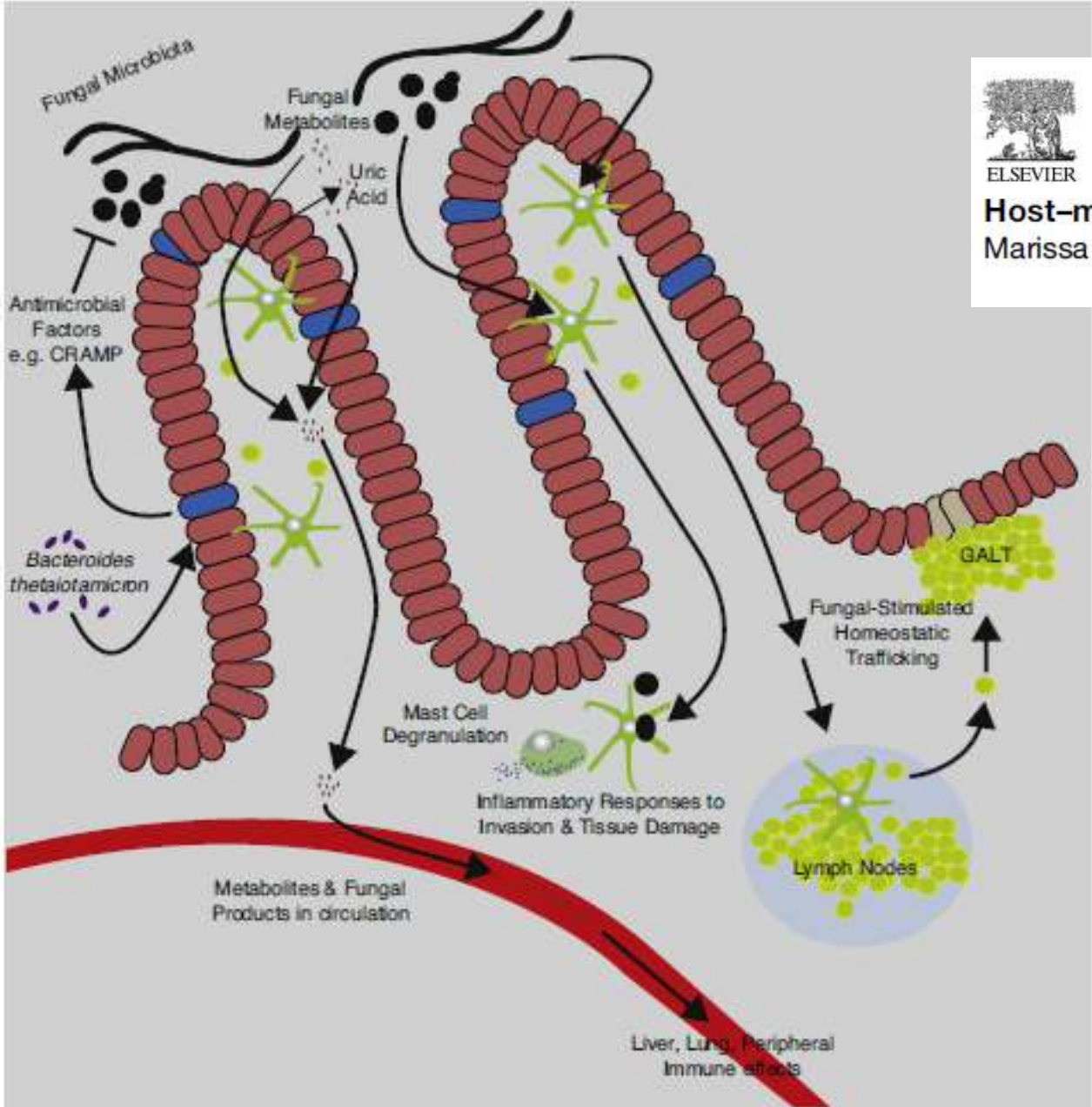
N. Goaba, M. Deancourt*

Médecine et
maladies infectieuses

(A)



FEMS Microbiology Reviews, fuw047, 41, 2017, 479–511



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in Microbiology

Host-microbe interactions: commensal fungi in the gut
 Marissa J Paterson¹, Seeun Oh¹ and David M Underhill



Current Opinion in Microbiology 2017, 40:131-137

Mantarların metabolitleri ve ürünleri dolaşıma geçer

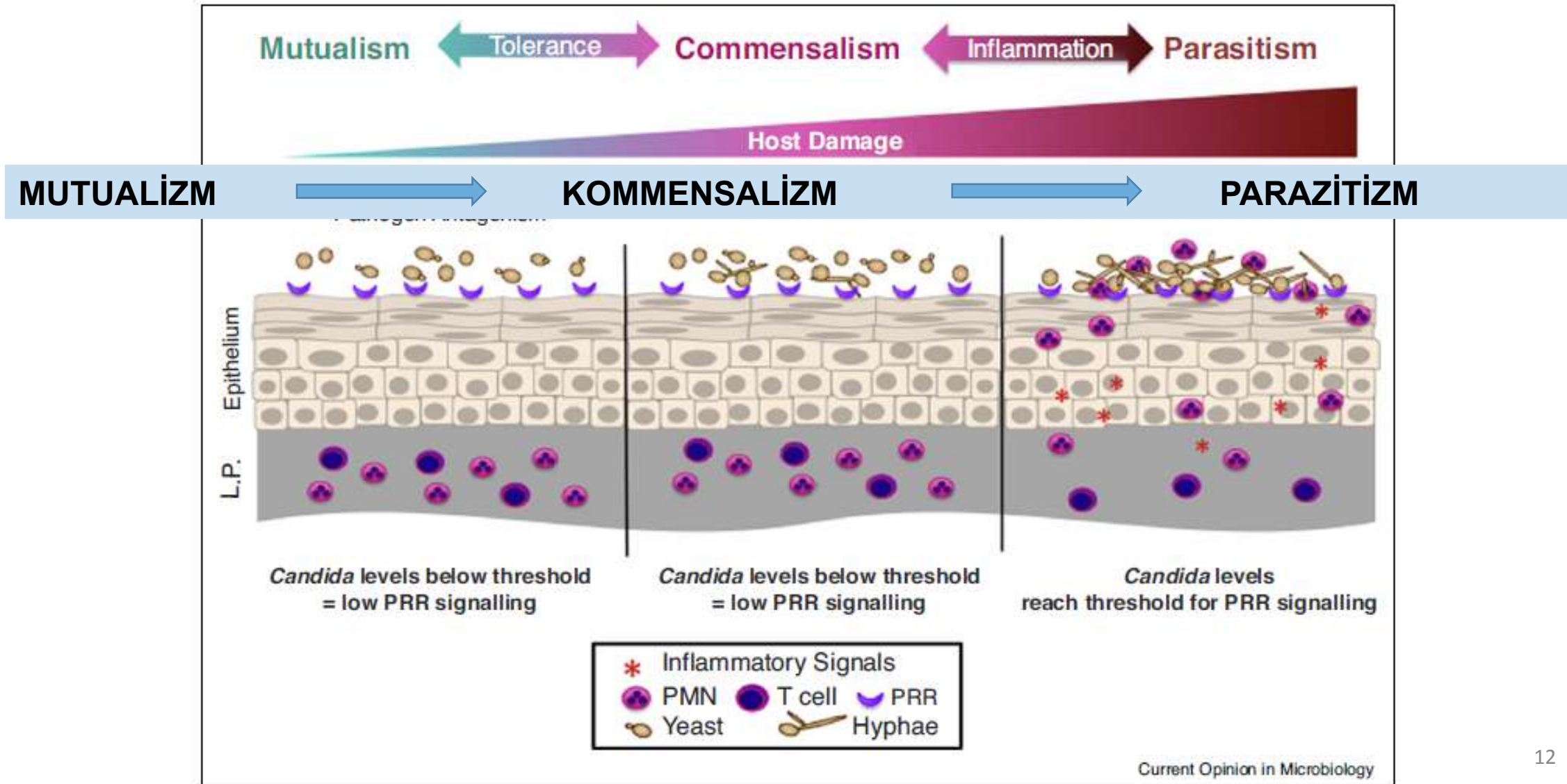


Etkileri ????

Fungal interactions with the human host: exploring the spectrum of symbiosis

Rebecca A Hall^{1,3} and Mairi C Noverr^{2,3}

Current Opinion in Microbiology 2017, 40:58–64

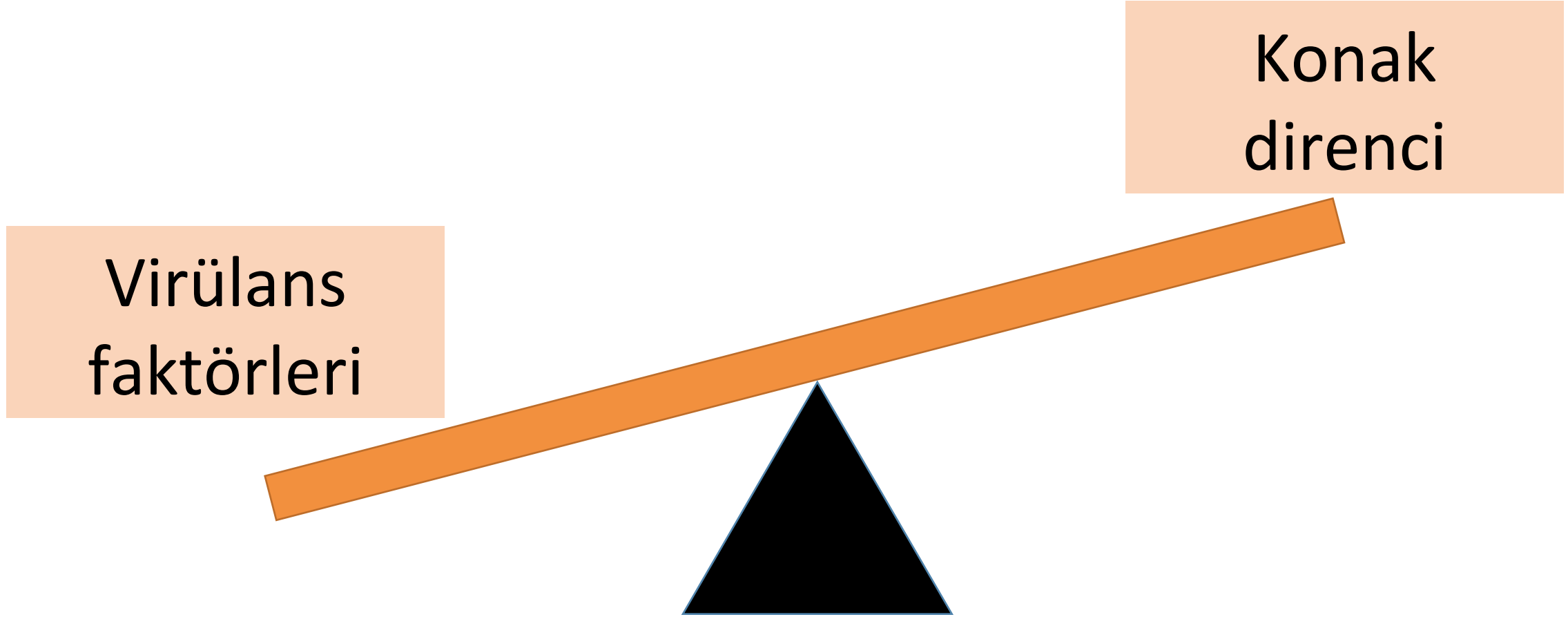


Eve götürülecek mesajlar; Mikrobiyom çalışmalarından öğrendiklerimiz

- Mantarlar insan normal florasının bir parçasıdır
- Çoğu mantar barsakta gösterilmiştir
- Yaş, diyet, cinsiyet, yaşanan bölgeye göre mikrobiyom farklılaşır

- Mantarların metabolitleri ve ürünleri dolaşıma geçer
- Doğadan kazanma – birlikte adaptasyon
- Mantarların evrimi – virülans kazanma

Mantar & Konak iliřkisi



MANTARLARIN VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Tür	Virülans faktörü	Konaktaki etkisi
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Biyofilm üretimi	Gliotoksin üretimini artırır Kronik enfeksiyonlarda önemli
	Salgısal proteazlar	Adezyon ve penetrasyonu destekler Konak peptidlerini yıkar
	Metilsitrat sentaz	Proteazlar tarafından salınan aminosidleri asimile eder
	Sideroforlar	Demir homeostazını düzenler
	Gliotoksin	Mikotoksindir Fagositoz yapan lökositleri etkiler

Odds FC. Pathogenesis of fungal disease. In: Oxford Textbook of Medical Mycology. 2018.

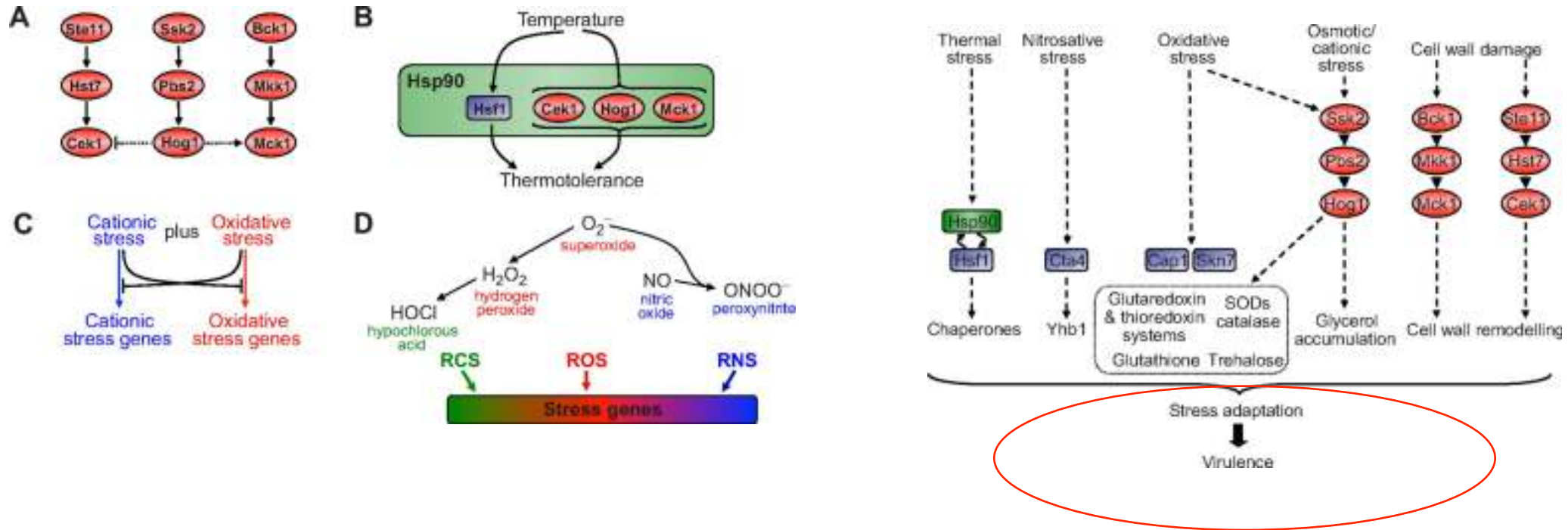
Tür	Virülans faktörü	Konaktaki etkisi
<i>Candida albicans</i>	Biyofilm üretimi	IV kateter gibi plastik yüzeylere yapışmayı sağlar
	Hif oluşturma	Epitele penetrasyonu destekler
	Als ailesi hücre duvar proteinleri	Konak proteinlerine, yüzeylerine yapışmada rol alır Biyofilm oluşumunu destekler
	Hwp 1 (hyphal wall protein)	Konak epiteline yapışmada rol alır Biyofilm oluşumunu destekler
	Sap izoenzim ailesi	Proteinaz Konak hücrelere yapışma, penetrasyon ve yıkımda yer alır
	Lip izoenzim ailesi	Lipaz Konak hücrelere yapışma, penetrasyon ve yıkımda yer alır
	Plb 1 (fosfolipaz B)	Fosfolipaz Konak hücrelere yapışma, penetrasyon ve yıkımda yer alır
	Katalaz	Konağın antimikrobiyal etki için salınan reaktif oksijen türlerini de-aktive eder
	Sod4, Sod5 (süperoksit dizmutaz)	Mantarın oksidatif strese direnmesine yardım eder
	Fenotipik dönüşüm	Beyaz ve opak fenotiplerin derin dokuda ve deride virülansı farklıdır

Tür	Virülans faktörü	Konaktaki etkisi
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	Polisakkarit kapsül	Fagozitozdan korur, İmmünmodülatör
	Hücre duvarındaki melanin	Mantarı antimikrobiyal strese karşı korur
	Proteinazlar	Fagozomal membranlar gibi konak hücre proteinlerini yıkar
	Fosfolipazlar	Fagozomal membranları yıkar
	Üreaz	SSS' ne girişi kolaylaştırır
	Süperoksit dizmutaz	Mayaya fagozit dışında üremesinde yardımcı olur
	MAT α «mating» tipi	Klinikte daha sık görülür Farelerde a tipinden daha virülan
	Fenotipik dönüşüm	Kapsül genişliğini ve yapısını etkiler

Odds FC. Pathogenesis of fungal disease. In: Oxford Textbook of Medical Mycology. 2018.

37°C' de üreme

Termotolerans özelliği olmayan bir mantar invaziv enfeksiyon yapamaz !!!!!



Olası çalışma konuları; Termotolerans-Adaptasyon sırasında kazanılan ve kaybedilen genler !!!

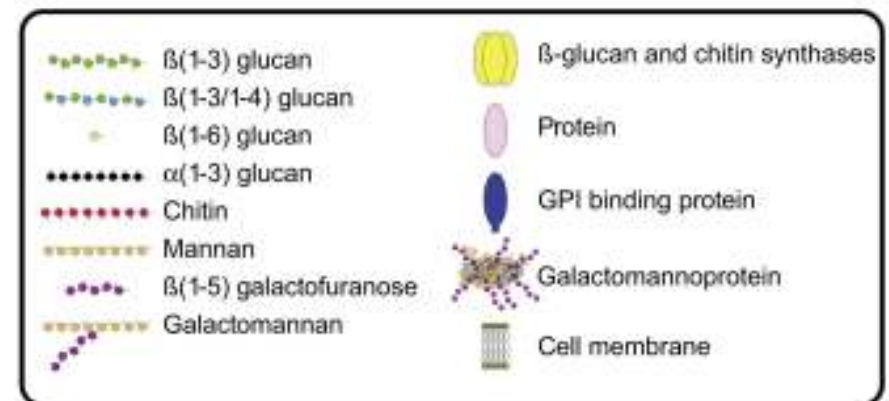
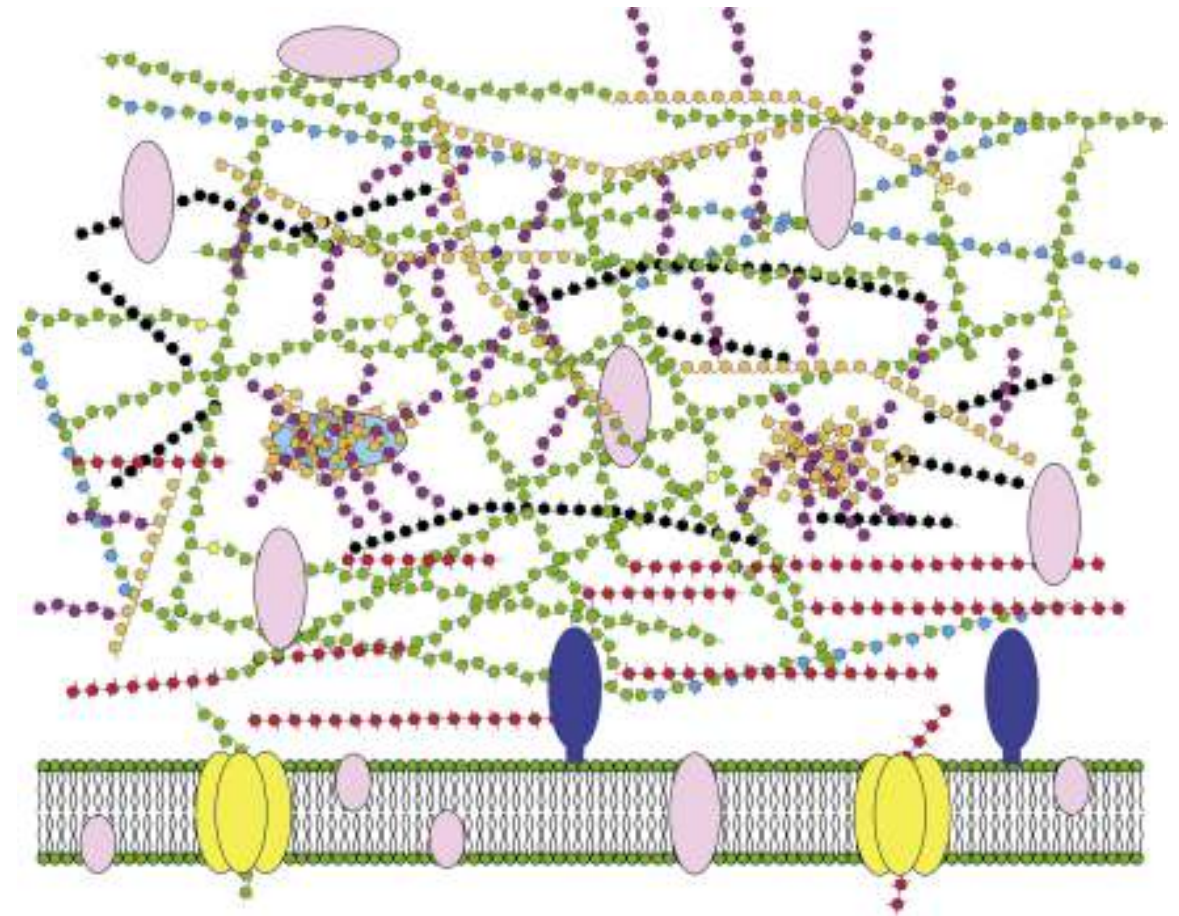
- Her gen fenotipe yansıyan bir protein kodlar mı ?
- Intron ve ekzonlar !!!
- Gen susturma nasıl çalışır ?
- miRNA mekanizması

- Mantar genetiği çalışmalarınının tıp alanına ve enfeksiyon patogenezeine yansımaları ?

Hücre duvarı =
PAMPs

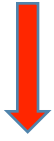
«Pathogen
associated
molecular patterns»

Rev Iberoam Micol 2010;27:155-82



Hücre duvar değişikliği = virülans değişikliği

Karbon kaynağı



Hücre duvarı



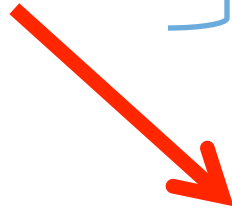
Strese uyum



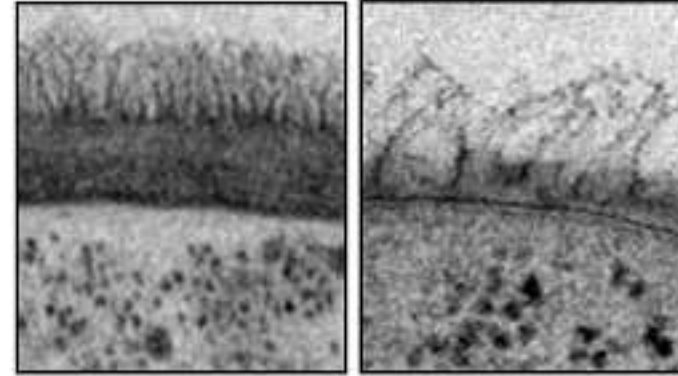
Virülans



Proteom
Duvarın
içeriği ve yapısı



Bağışık sistem
tarafından tanınma

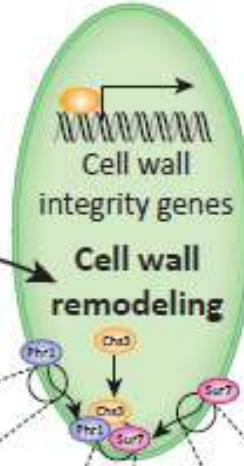
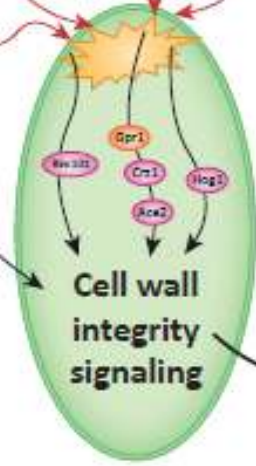


Glucose

Lactate

Environmental stressors

Carbon source
Hypoxia
Immune attack
Low pH



↑ Chitin:
Increased resistance
to stress

Low pH
immune
attack

↑ β-glucan unmasking:
increased immune
recognition

↑ β-glucan masking:
evasion of immune
recognition

Carbon source (lactate)

Trends in Microbiology

Çevresel stres: karbon kaynağının değişimi, hipoksi, immün cevap, düşük pH



Hücre duvar içeriğinin değişimini uyarır

Hücre duvarı yeniden modellenir



- Beta glukun maskelenmesi bağışık sistemden kaçışı sağlar
- Beta glukun varlığı bağışık yanıtı güçlendirir
- Kitin artışı strese direnci artırır

PAMPs değişikliği = virölans değişikliği

Karbon kaynağı



Hücre duvarı



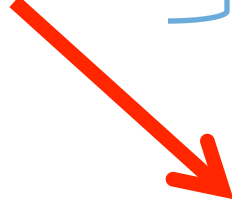
Strese uyum



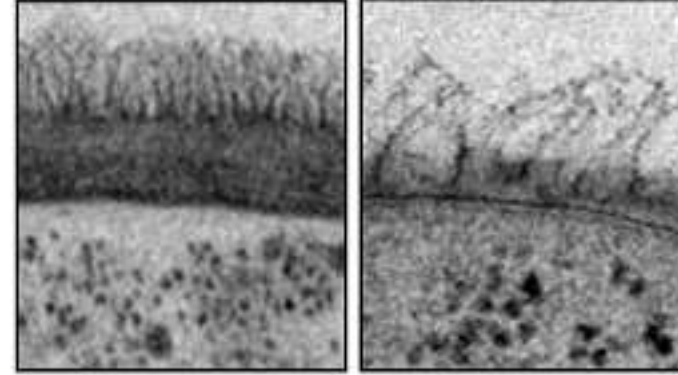
Virölans



Proteom
Duvarın
içeriği ve yapısı



Bağışık sistem
tarafından tanınma



Glucose

Lactate

PAMPs

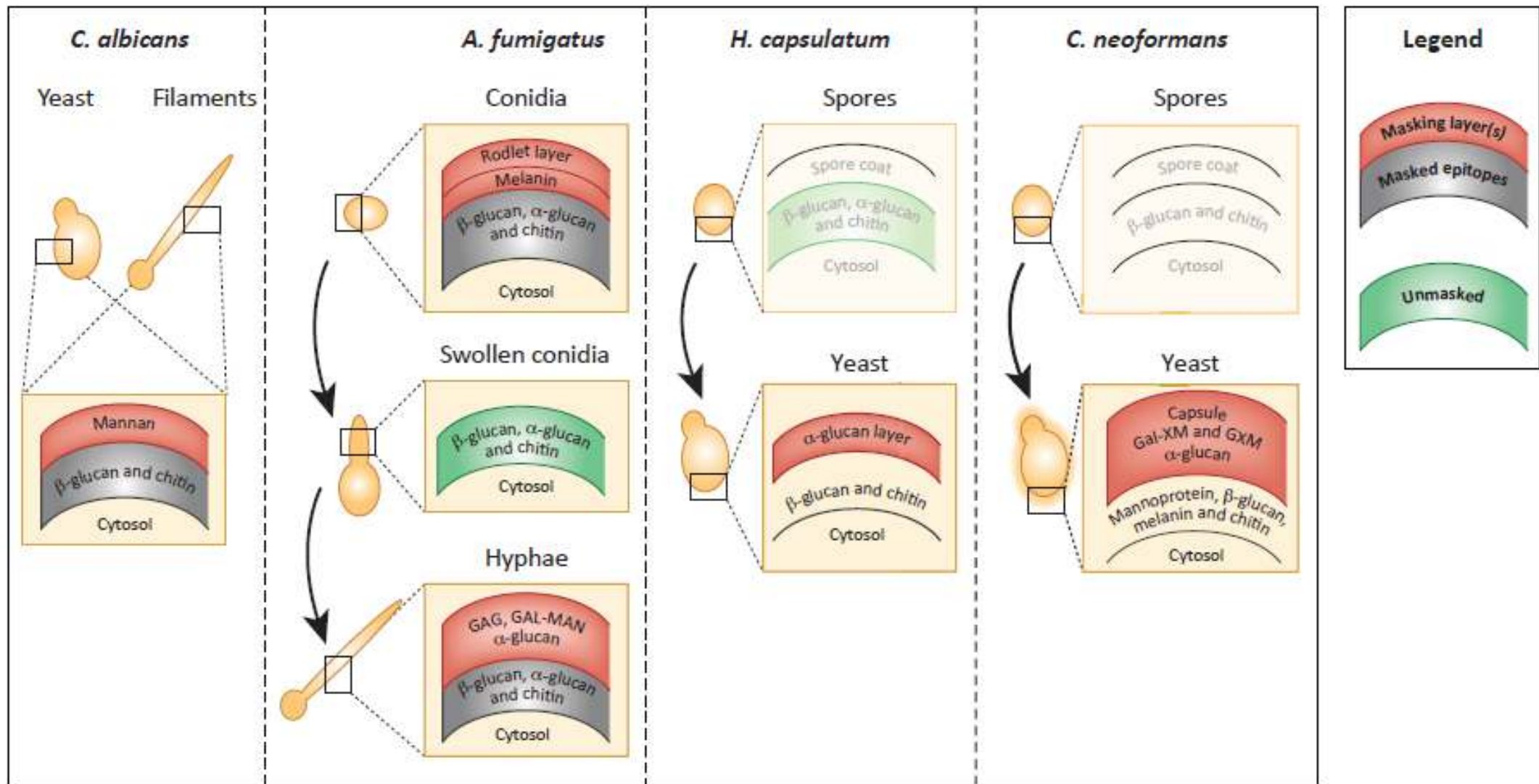
Glukan

Mannan

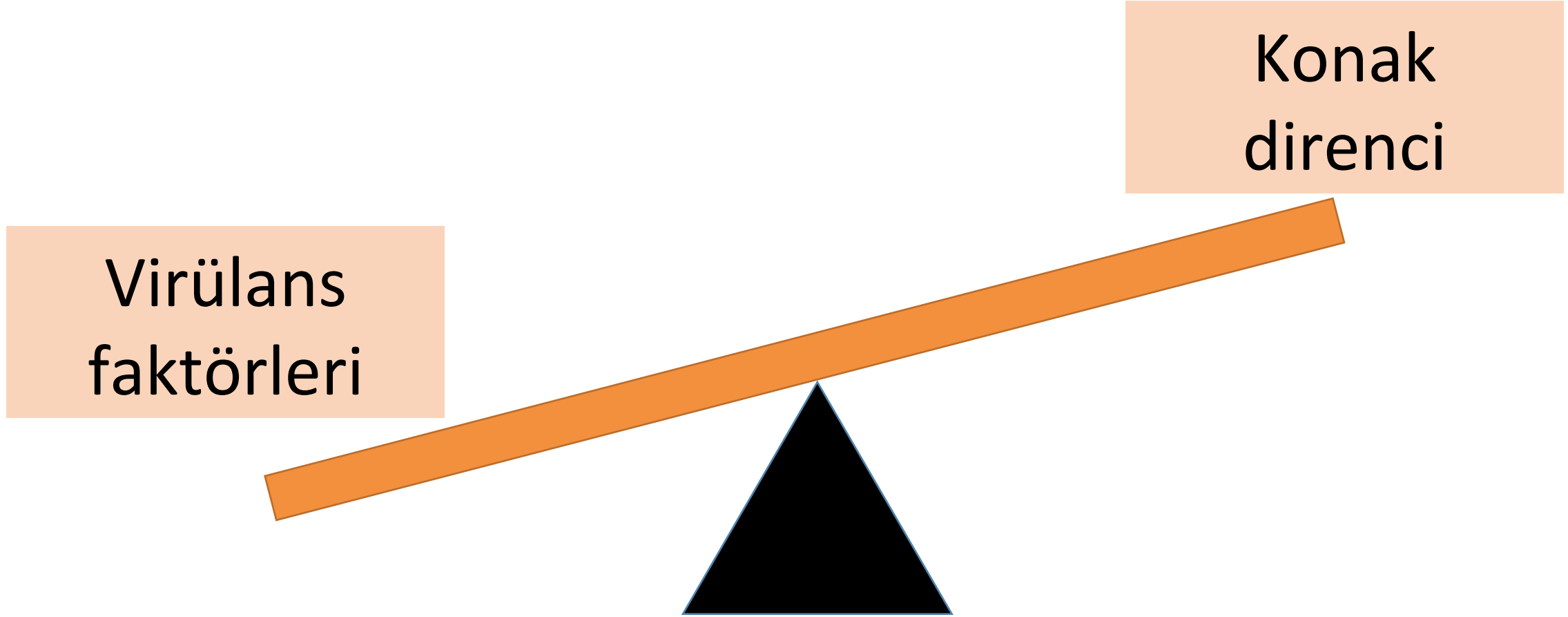
Mannoproteinler

Galaktomannan

Kitin

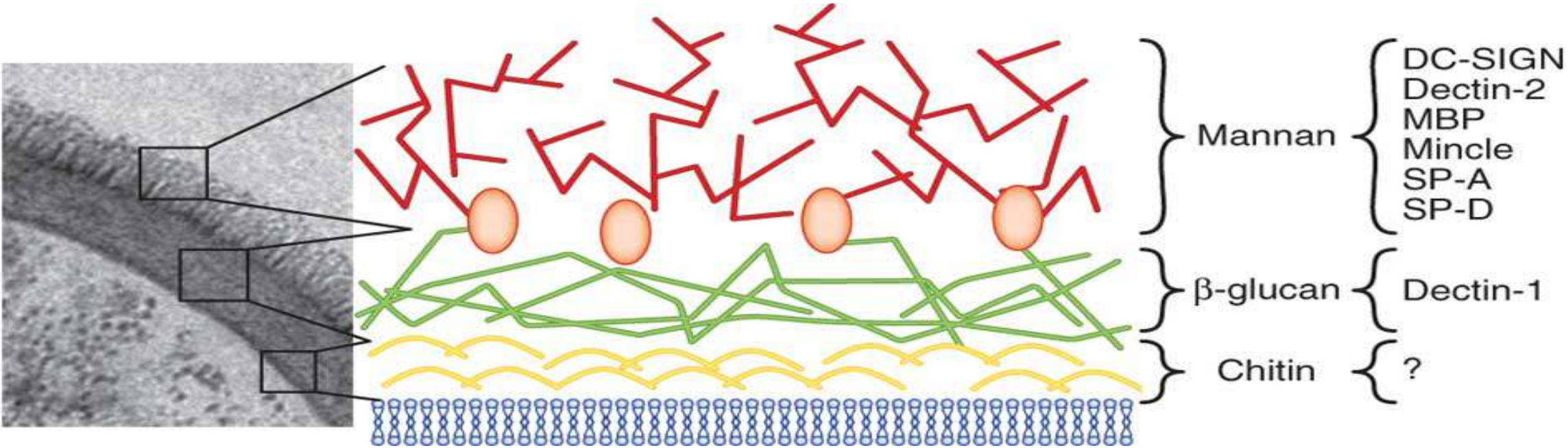


Mantar & Konak iliřkisi



PAMPs

PRRs



PAMPs

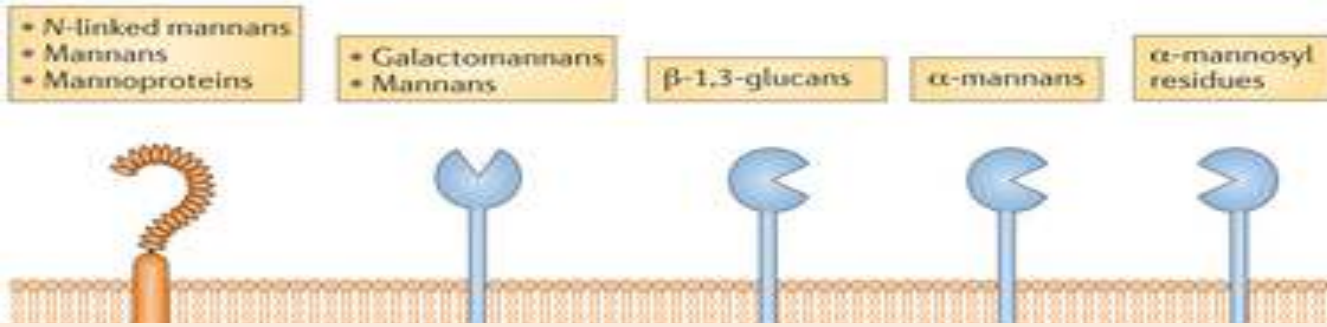
- Glukan
- Mannan
- Mannoproteinler
- Galaktomannan
- Kitin

«Pattern recognition receptors»

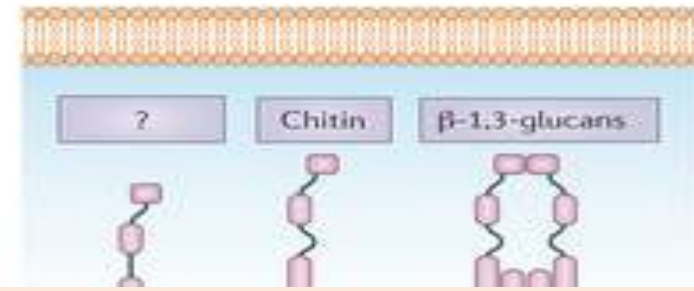
PRRs

- DC Sign
- Dectin 1
- TLRs (Toll like receptors)
- NLRs (NOD-like receptors)
- CLR (C-type lectin receptors)

CLRs

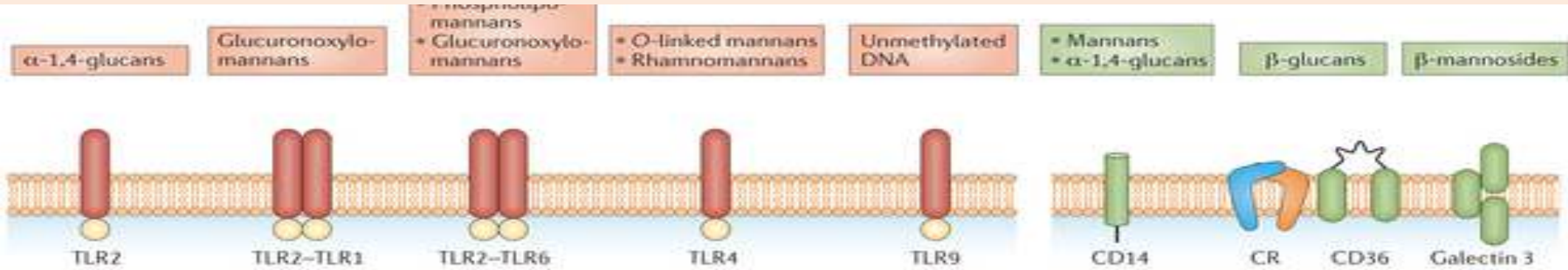


NLRs



Olası çalışma konuları

İnvaziv fungal infeksiyonlarda TLR, NLR, CLR, ve diğer PRRs ifadenmesi
Mantar enfeksiyonlarına yatkınlık – Bireysel tıp – Polimorfizm bakılması

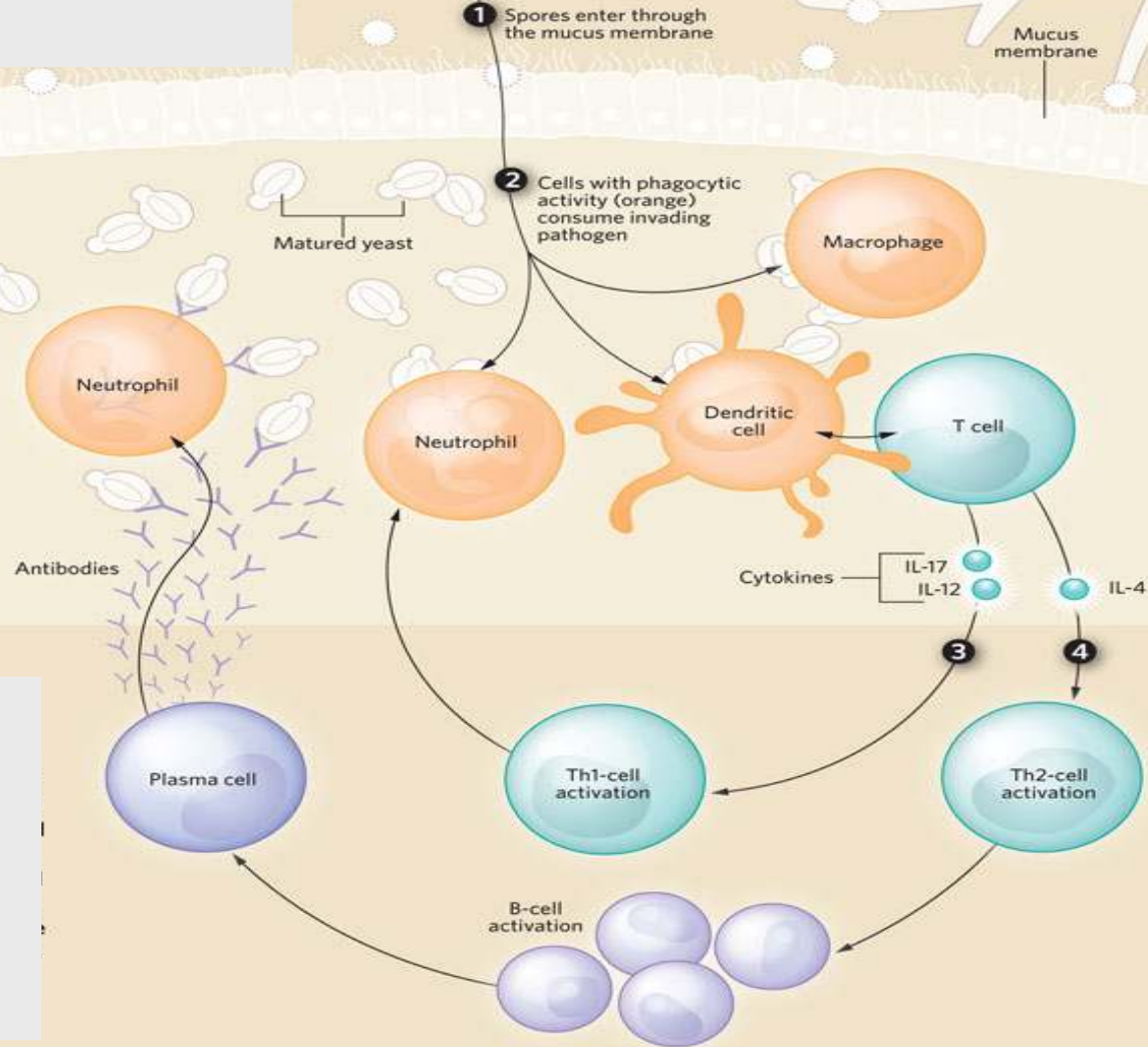


Nature Reviews | Microbiology

ANTİFUNGAL İMMÜN CEVAP

DOĞAL İMMÜN CEVAP

KAZANILMIŞ İMMÜN CEVAP

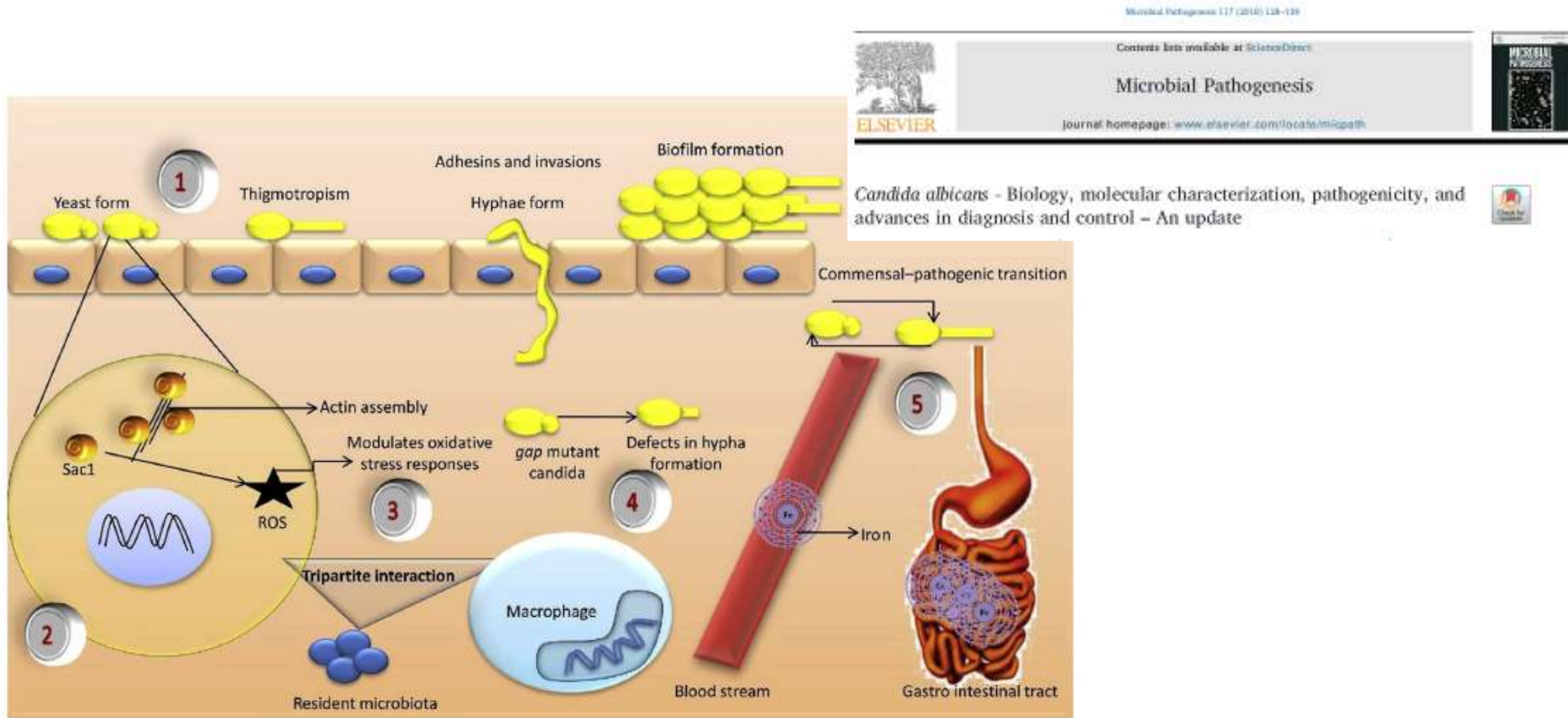


LUCY READING-İKKANDA FOR THE SCIENTIST, JUNE 2011

En sık görülen mantar enfeksiyonları

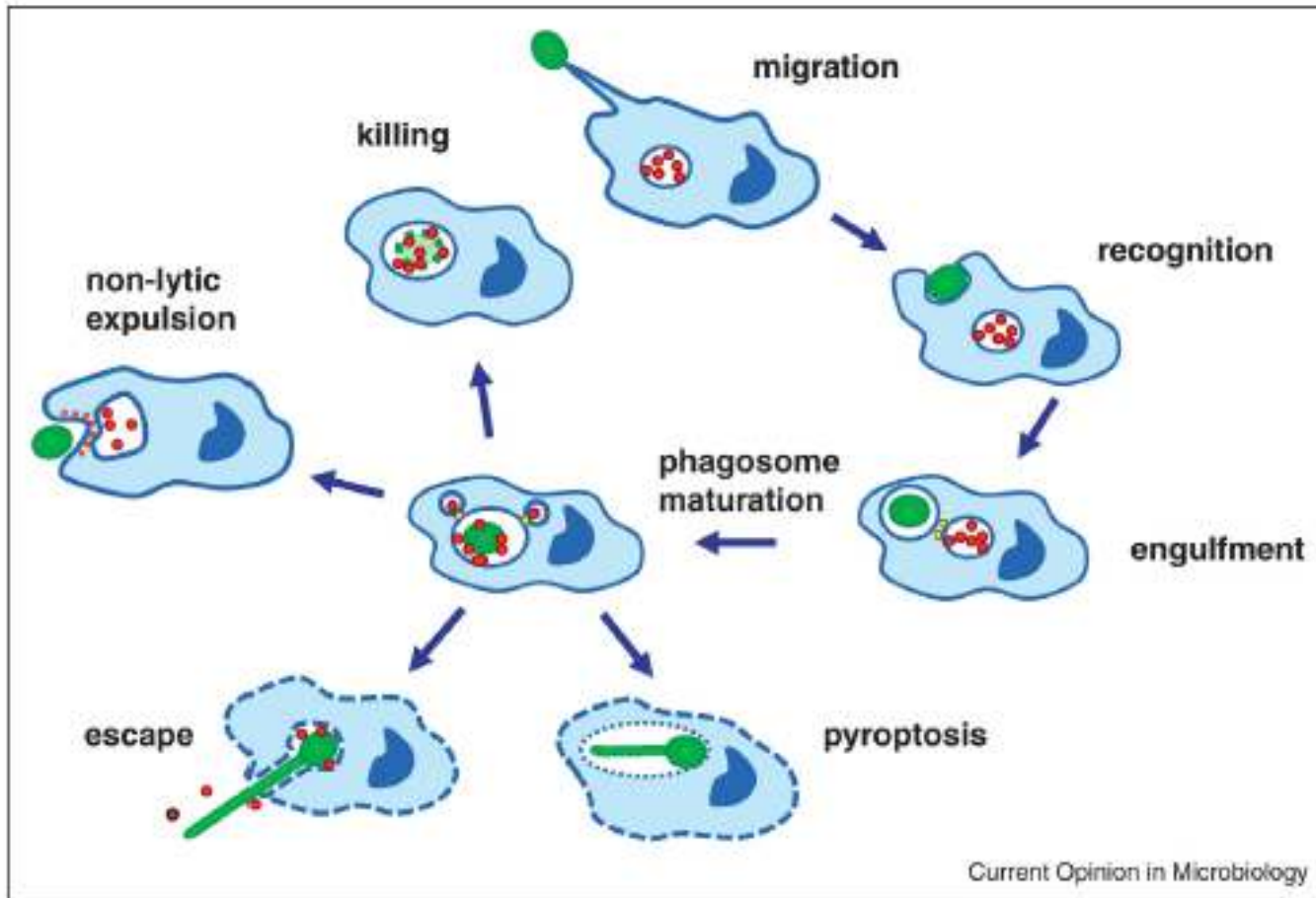
- Kandidoz
- Aspergilloz
- Mukormikoz
- Kriptokokoz

Kandidoz (endojen) fırsatçı enfeksiyondur



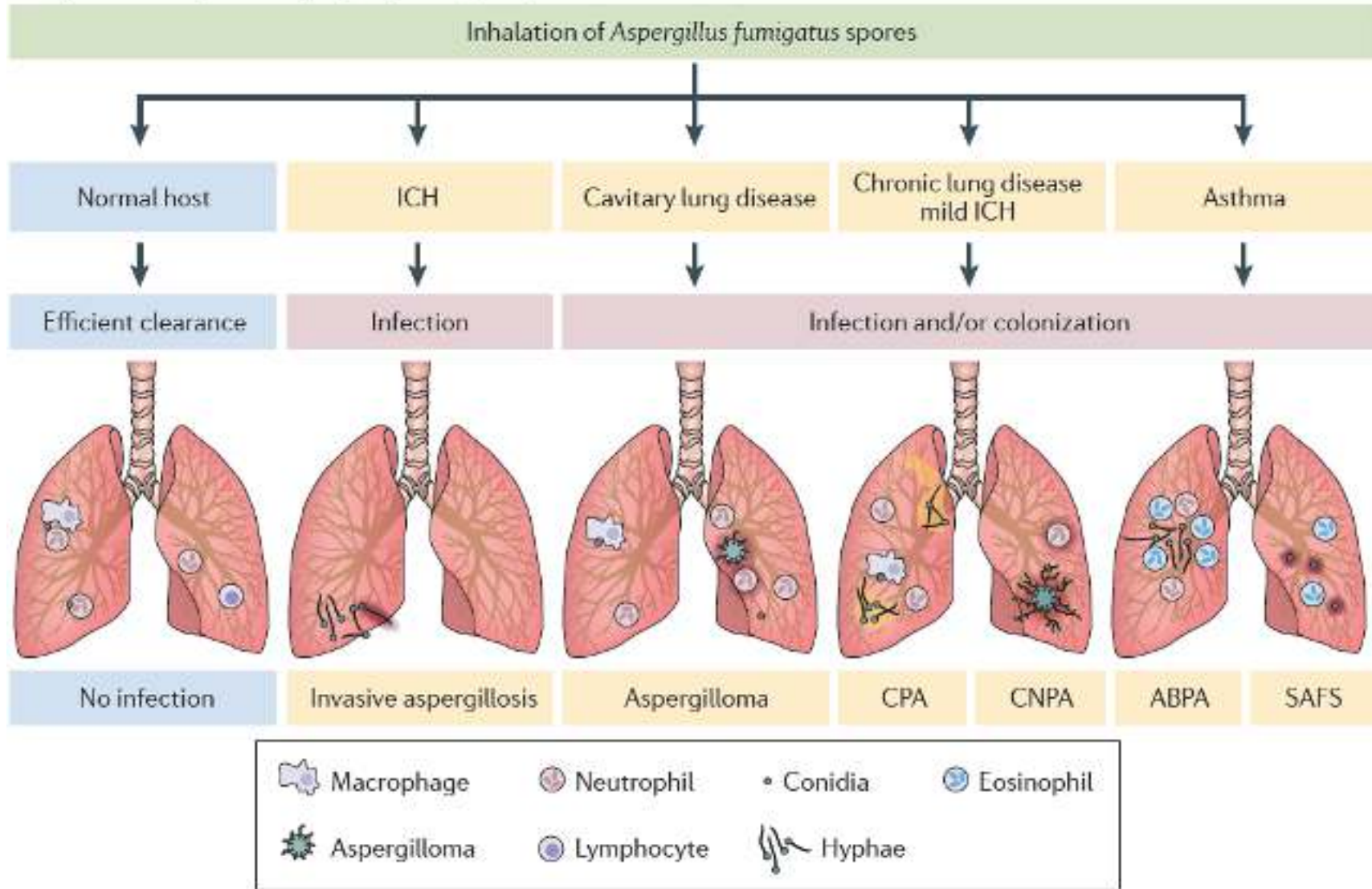
Candida albicans virülans faktörleri

- Fagositozdan kaçış: Vomitoz, konak hücrenin hifleri parçalaması, fagolizozomal nötralizasyon, piropitozis

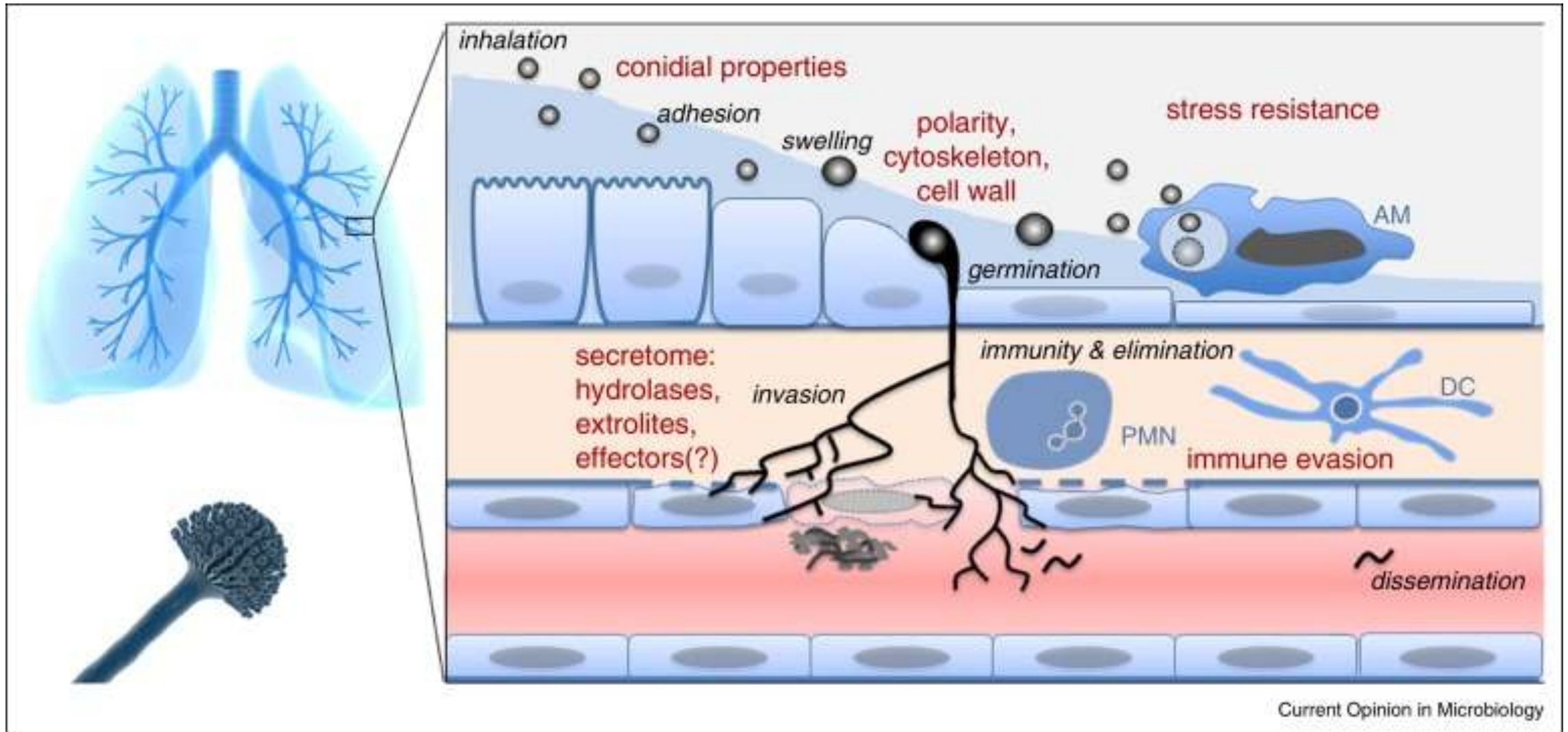


Current Opinion in Microbiology 2016, 34:111–118

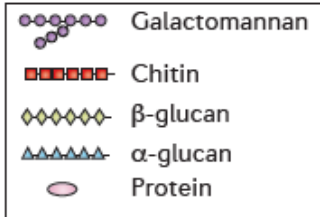
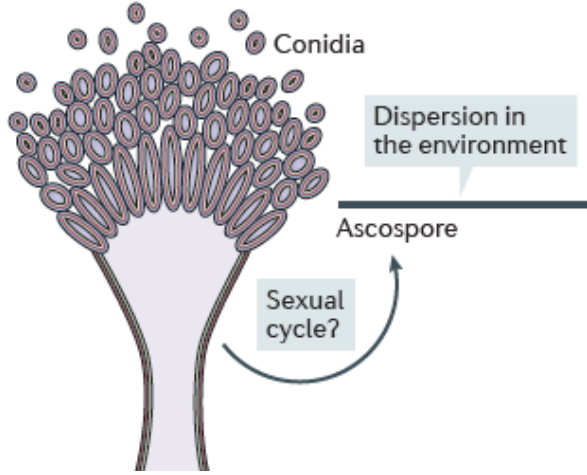
Aspergilloz



- Kronik pulmoner aspergilloz (CPA)
- Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz (CNPA)
- Severe asthma fungal sensitization (SAFS)
- Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA).

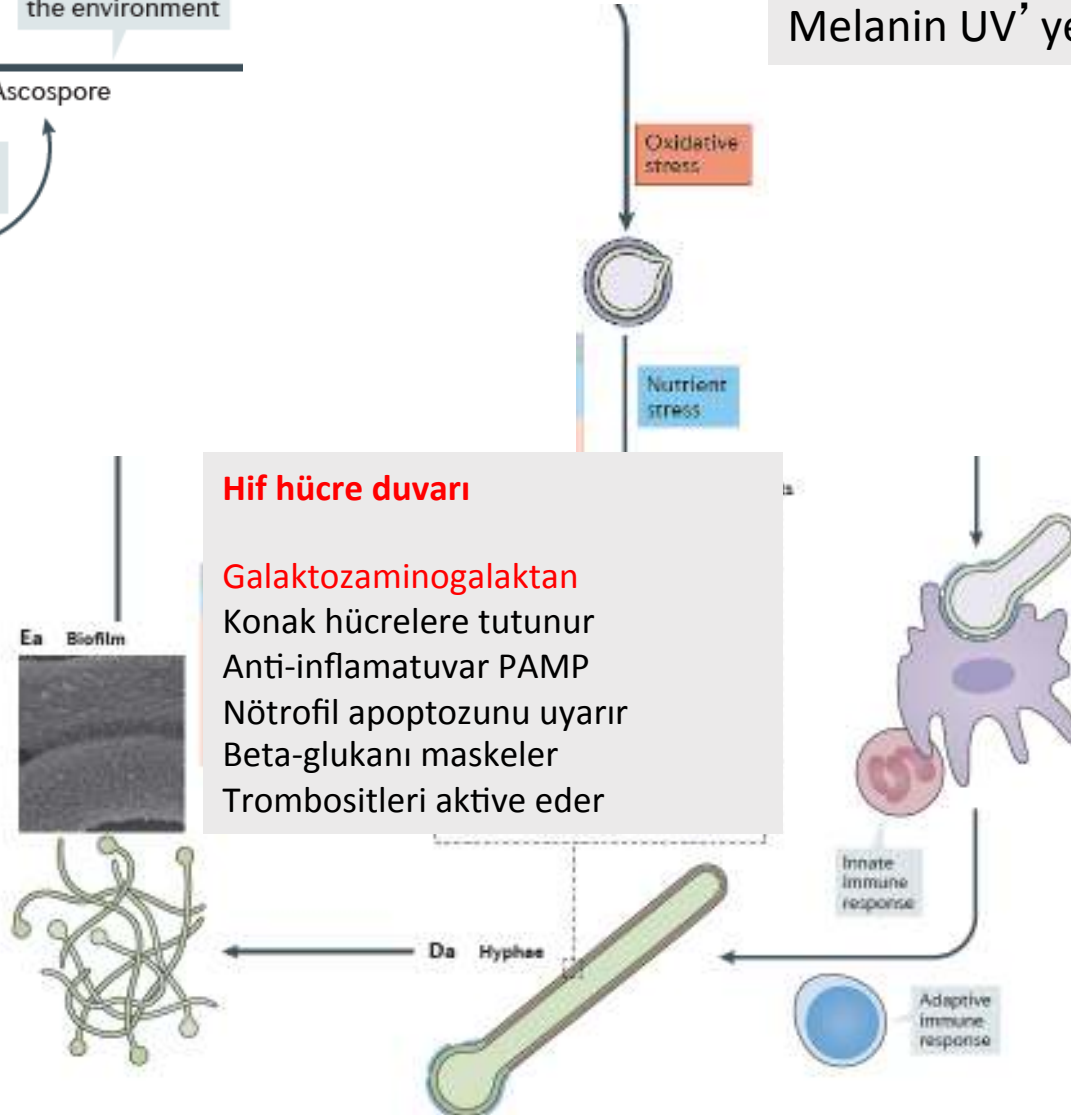


Aa Conidiophore



Konidya hücre duvarı → PAMPs maskelenir

Dehidratasyona karşı korur
Melanin UV'ye karşı korur



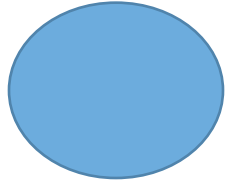
Archives of Microbiology (2018) 200:371–382
<https://doi.org/10.1007/s00203-018-1487-1>

MINI-REVIEW

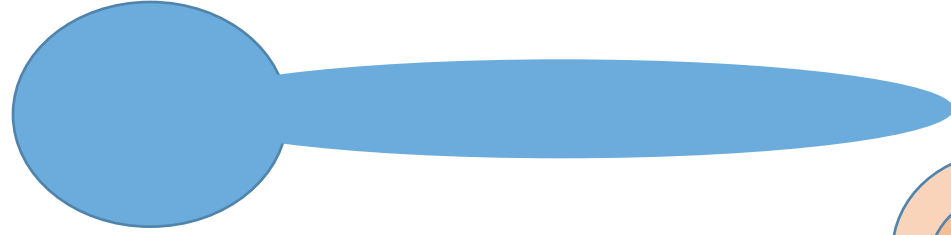
An overview of lectin–glycan interactions: a key event in initiating fungal infection and pathogenesis

Suhas Ballal¹ · Shashikala R. Inamdar¹

DOĞAL BAĞIŞIK YANIT

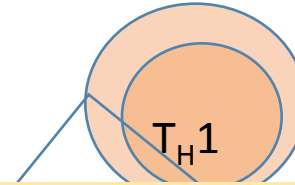


Konidya



Hif

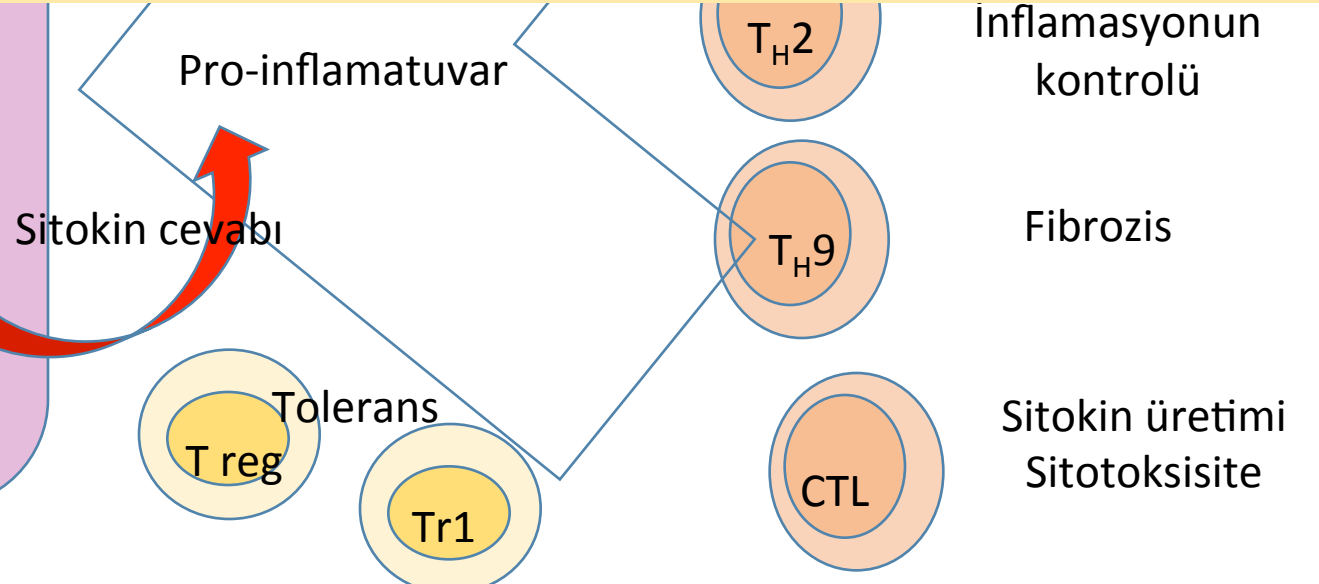
KAZANILMIŞ BAĞIŞIK YANIT



Mantarın ortadan kaldırılması

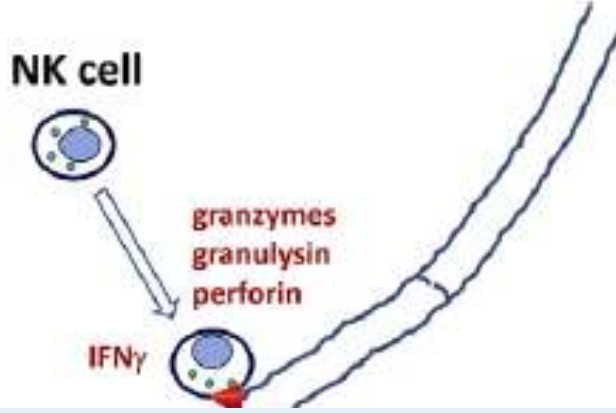
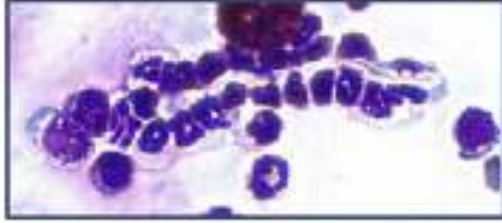
Olası çalışma konuları

Aspergillozda ve diğer mantar enfeksiyonlarında T hücre kaynaklı sitokinler (ELISA ve RT-PCR)
T_H9, T_H17 değişimi (Flow sitometri çalışmaları)



Doğal ve kazanılmış bağışık yanıtı düzenler

Hiflerin yok edilmesi



Olası çalışma konuları;

- NETs nasıl uyarılabilir ?
- Ortama eklenen Zn, Fe ve diğer elementler ile NETs nasıl etkilenir ?
- Nötrofil hücre kültürü & *Aspergillus*

NETS
Hyphae
Neutrophils



NETs: Neutrophil
extracellular traps

Recent Advances in the Pathogenesis of Mucormycoses

George Petrikkos, MD, PhD^{1,2}; and Constantinos Tsioutis, MD, PhD¹

Mucorales hızlı ürer
Termotoleran
Çevrede ve normal florada
Mukormikoz hastalığının adı
Mucormycotina subfilum (alt şube)
Zygomycota filum (şube)

Rhizopus, Mucor ve Lichtheimia

Giriş yerine bağlı olarak inokülasyon
Hif formuna dönüşüm ile makrofaj ve nötrofil fagositozundan kaçış
Ketoasidoz, hiperglisemi, demir yüksekliği, nötropeni durumunda
üreme miktarı ve virülans artar
Özgül reseptörler ile endotele tutunma, endotel hasarı, anjiyoinvazyon

Kanama, tromboz, doku nekrozu, diseminasyon, kana geçiş, sistemik
hastalık ve organ yetmezliği

Patogenez basamakları

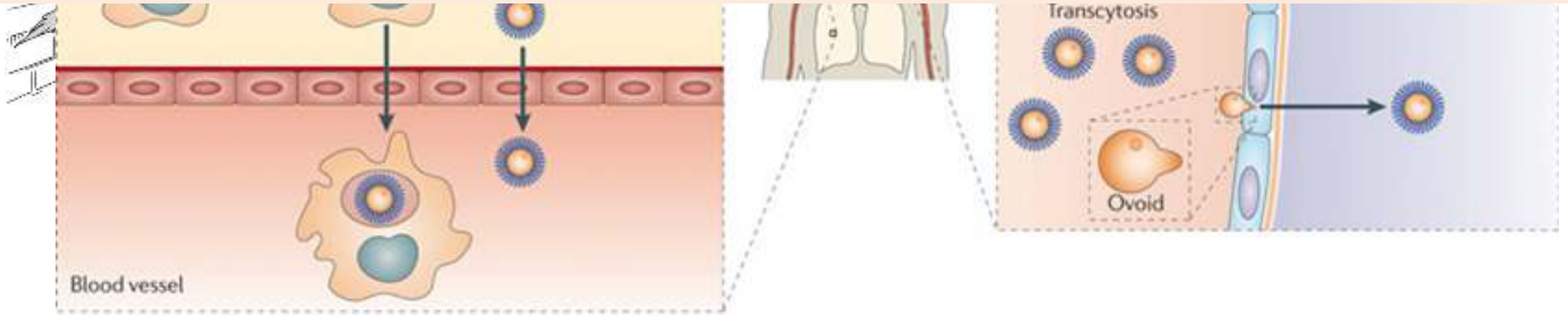
Cryptococcus



Olası çalışma konuları

Kapsülsüz *Cryptococcus* var mı ?

Ovoid yapı oluşumu engellenebilir mi ? / Uyarılabilir mi ?



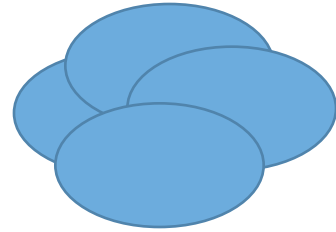
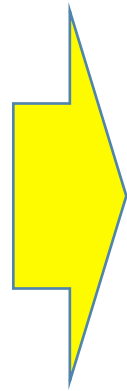
Örnek çalışma



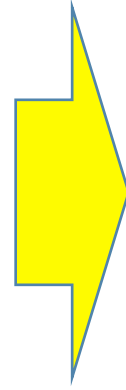
Maya



Küf



Hücre



Sitokin ELISA

DC Sign
Dectin 1
TLRs
NLRs
CLRs

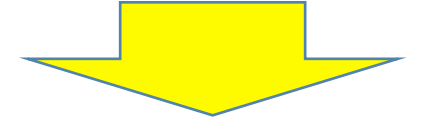
RNA

cDNA

PCR

DC Sign
Dectin 1
TLR 2,4

İnvaziv
fungal
enfeksiyonlu
olgular



Polimorfizm ??

Dectin 1 polimorfizmi
ve sonuçları

Eve götürülecek mesaj: Patogenez özeti

- Mantarlar endojen enfeksiyonlar oluşturur
- Ekzojen olduğunu düşündüğümüz etkenler bile mikrobiyotamızda bulunmaktadır
- Mantarların PAMPs ile konak hücrenin PRRs molekülleri karşılaşır
- Gözyaşı, deri pH'sı, antimikrobiyal peptid, mukus gibi bariyerleri aşan mantar hücreleri doğal ve kazanılmış bağışıklığı uyarır
- Doğal immün cevapta nötrofil, makrofaj, dendritik hücre bulunur
- Kazanılmış immün cevap T ve B hücreler tarafından yürütülür