

مروری بر پاتوتیپ‌های اسهال‌زای اشریشیا کلی

پاتوتیپ‌های اسهال‌زای اشریشیا کلی، یکی از مهم‌ترین عوامل بیماری‌زا بخصوص در کودکان در کشورهای در حال توسعه است. همین دلیل باعث شده است که آن‌ها از دیدگاه پزشکی، اهمیت ویژه‌ای داشته باشند. به طور کلی، بر اساس یافته‌های بالینی، ویژگی‌های فنوتیپی و خصوصیات بیماری‌زایی، پاتوتیپ‌های اسهال‌زای اشریشیا کلی به ۶ گروه تقسیم می‌شوند که عبارتند از: اشریشیا کلی انتروتوکسیژنیک (ETEC)، اشریشیا کلی انتروهموراژیک (EHEC)، اشریشیا کلی انترواگریگتیو (EAEC)، اشریشیا کلی اینتراینویزیو (EIEC)، اشریشیا کلی انتروپاتوژنیک (EPEC)، اشریشیا کلی وروتوکسیژنیک (VTEC) و اشریشیا کلی چسبنده‌ی منتشر (DAEC). در این مقاله، سعی نموده‌ایم که مروری اجمالی بر پاتوتیپ‌های اسهال‌زای اشریشیا کلی داشته باشیم.

اسهال عفونی حاد، یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر کودکان در کشورهای در حال توسعه است. در هر سال، تقریباً ۱/۴ میلیارد مورد از اسهال حاد در کودکان کمتر از ۵ سال در کشورهای در حال توسعه به وقوع می‌پیوندد. این طور تخمین زده می‌شود که میانگین تعداد وقوع اسهال در کودکان کمتر از ۵ سال در کشورهای در حال توسعه، در هر سال، حدود ۳/۲ مورد است به طوری که بیشترین میزان بروز در اولین سال از زندگی کودک (۴/۸ مورد در یکسال) اتفاق می‌افتد و تا سن ۴ سالگی به میزان ۱/۴ مورد در هر سال کاهش پیدا می‌کند. علاوه بر این، بیشترین میزان مرگ و میر (۸/۵ نفر در هر ۱۰۰۰ کودک به ازای هر سال) در کودکان زیر یکسال اتفاق می‌افتد [۲۲] و ۲۳ افزایش بهداشت، تغذیه مناسب، آموزش‌های همگانی و درمان خوراکی با الکترولیت‌ها موجب کاهش میزان مرگ و

میر اسهال حاد از ۴/۶ میلیون مورد در سال ۱۹۸۲ به ۱/۵ تا ۲/۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰ شده است. با این حال، اسهال عفونی حاد هنوز به عنوان دومین عامل شایع مرگ و میر کودکان زیر ۵ سال در کشورهای در حال توسعه مطرح می‌باشد میکروارگانیزم‌های مختلفی اعم از باکتریایی، ویروسی و تک یاخته‌ای در ایجاد اسهال نقش دارند. روتاویروس، نورویروس، آدنویروس روده‌ای و آستروویروس از مهم‌ترین عوامل اسهال زای ویروسی هستند. سالمونلا، شیگلا، یرسینیا انتروکولیتیکا، کمپیلوباکتر، ویریو و پاتوتیپ‌های مختلف اشریشیا کلی نیز از مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده اسهال باکتریایی است. همچنین، انتروتوکسین‌های تولید شده توسط باسیلوس سرئوس، کلسترییدیوم پرفرینجنس و استافیلوکوکوس اورئوس نیز در گاستروانتریت نقش دارند. اسهال مرتبط با کلسترییدیوم دیفیسیل بطور شایع در بیمارانی که به مدت طولانی آنتی بیوتیک دریافت کرده‌اند، دیده می‌شود. آئروموناس و پلزیوموناس نیز به میزان کمتری، موجب اسهال می‌شوند. ژیاوردیا لامبلی و انتاموبا هیستولیتیکا، دو عامل مهم تک یاخته‌ای در ایجاد اسهال است اما سایر تک یاخته‌ها مانند کریپتوسپوریدیوم پارووم، سیکلوسپورا کایتانسیس، ایزوسپورا بلی و میکروسپوریدیا نیز می‌توانند در ایجاد بیماری، دخالت نمایند. به علاوه، سوء تغذیه، بیماری التهاب روده‌ای، سندرم روده تحریک پذیر و طیف بزرگی از عوامل غیر عفونی ممکن است در ایجاد علائم اسهالی نقش داشته باشند. [۲ و ۳]

پاتوتیپ‌های اسهال‌زای اشریشیا کلی از شایع‌ترین عوامل اسهال باکتریایی در کشورهای در حال توسعه است. با این حال، میزان شیوع هر یک از این پاتوتیپ‌ها بستگی به نوع منطقه جغرافیایی و شرایط بهداشتی و اجتماعی - اقتصادی حاکم بر آنجا دارد. در مجموع می‌توان گفت ۳۰ تا ۴۰ درصد از موارد اسهال ناشی از پاتوتیپ‌های اسهال‌زای اشریشیا کلی

کلی انتروپاتوژنیک، اشریشیا کلی وروتوکسیژنیک و اشریشیا کلی چسبنده‌ی منتشر. [۵]

اشریشیا کلی انترووکسیژنیک (ETEC)

توانایی توکسین حساس به حرارت (LT) یا توکسین مقاوم به حرارت (ST) و یا هر دو آن‌ها، مهم‌ترین ویژگی پاتوتیپ انترووکسیژنیک است. ETEC، نوعی اسهال آبکی را ایجاد می‌کند که ممکن است علائم بالینی آن، از حالت خفیف و محدود شونده تا یک بیماری شدید متغیر باشد. بسیاری از مطالعات، ارتباط این پاتوتیپ را با اسهال کودکان و همچنین اسهال مسافران در کشورهای درحال توسعه نشان داده‌اند. ETEC با برخی از گروه‌های سرمی مرتبط است که مهم‌ترین آن‌ها شامل O۶، O۸، O۱۱، O۱۵، O۱۷۳، O۲۰، O۲۵، O۲۷، O۷۸، O۱۲۸، O۱۴۸، O۱۴۹، O۱۵۹، O۱۷۳ است. این پاتوتیپ از راه آب یا غذای آلوده به مدفوع انسان منتقل می‌شود بطوریکه حداقل دوز عفونی آن، ۱۰^۶ تا ۱۰^{۱۰} ارگانیزم است. با این حال، جمعیت‌های حساس مانند کودکان و سالخوردگان ممکن است به دوزهای پایین‌تر آن حساس باشند. [۵ و ۲]

برای ایجاد اسهال، این پاتوتیپ ابتدا باید مخاط روده کوچک را با استفاده از یک و یا چند فاکتور کلونیزاسیون (CF) کلونیزه کند. فاکتورهای کلونیزاسیون از نظر آنتی ژنیکی، بسیار متغیر هستند مانند CFA و CS. تاکنون بیش از ۲۰ نوع CF، شناسایی شده است اما مطالعات نشان می‌دهند که ۷۵ درصد از ETEC‌های انسانی، یکی از انواع CFA/II و CFA/VI را بیان می‌کنند. پس از کلونیزاسیون، ETEC توکسین‌های LT را ترشح می‌کند. توکسین LT به دو نوع LT-I و LT-II طبقه بندی می‌شود که هر دو نوع هیچ واکنش ایمنولوژیکی متقاطع نسبت به هم ندارند. توکسین LT-I در ETEC‌های بیماریزا در انسان و حیوانات دیده شده است در حالی که توکسین LT-II، بیشتر در سویه‌های منشأ حیوانی دیده می‌شوند. بنابراین، بطور معمول منظور از توکسین LT، همان LT-I است. همچنین توکسین CT از نظر ساختاری و عملکردی شبیه توکسین CT در ویبریو کلرا است. بر این اساس، توکسین LT-I، ۸۰ درصد شبیه توکسین CT است بطوریکه دارای یک زیر

است که در حدود ۱۵ تا ۳۰ درصد از این موارد نیاز به مراقبت‌های بیمارستانی دارند. [۲ و ۴]

هر یک از پاتوتیپ‌های اشریشیا کلی دارای شاخص‌های بیماریزایی (فاکتورهای بیماریزایی) خاص خود است که موجب شده است آن‌ها از نظر پزشکی یا دامپزشکی اهمیت ویژه‌ای داشته باشند. این فاکتورها شامل آدهسین‌ها، اینویزین‌ها، توکسین‌ها و سیستم‌های ترشحی است. این شاخص‌های بیماریزایی باعث شده است که ۳ نوع عفونت بالینی در انسان ایجاد شود:

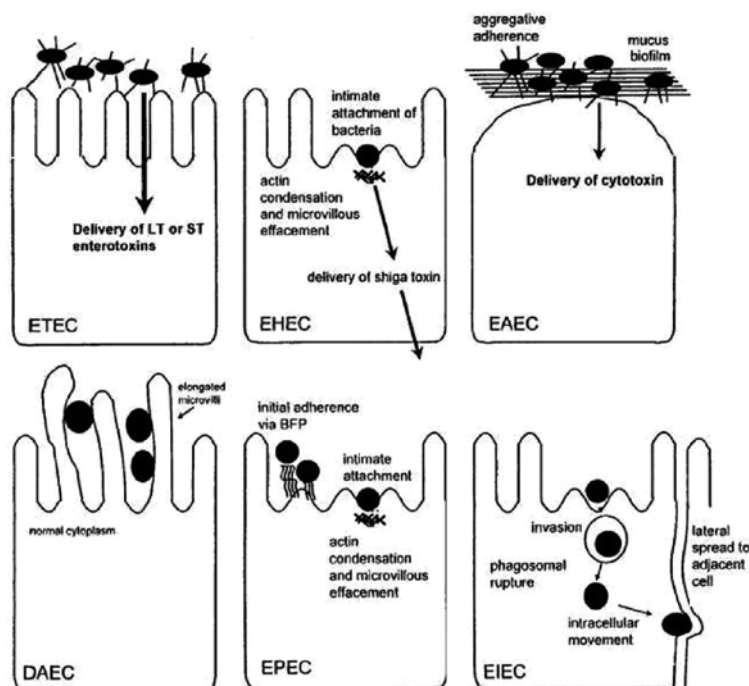
❖ اسهال یا عفونت‌های روده‌ای

❖ عفونت‌های مجرای ادراری

❖ مننژیت و سپتی سمی.

بر اساس همین فاکتورهای بیماریزایی و علائم بالینی، پاتوتیپ‌های اشریشیا کلی به چندین گروه مجزا تقسیم بندی می‌شوند که در ادامه، هر یک از آن‌ها توضیح داده خواهد شد. [۴]

بر اساس یافته‌های بالینی، خصوصیات فنوتیپی و ویژگی‌های بیماریزایی، پاتوتیپ‌های اسهال‌زای اشریشیا کلی به ۶ گروه تقسیم می‌شوند که عبارتند از: اشریشیا کلی انترووکسیژنیک، اشریشیا کلی انتروهموراژیک، اشریشیا کلی انترواگریگیتو، اشریشیا کلی اینترواینویزیو، اشریشیا



شکل ۱) پاتوتیپ‌های اسهال‌زای اشریشیا کلی. مکانیسم بیماریزایی هر یک از این پاتوتیپ‌ها به صورت شماتیک و خلاصه نشان داده شده است. [۴].

دیسانتتری (اسهال خونی) در انسان می‌شوند. نور سعونی EIEC از شیگلا بیشتر است. این دو باکتری از سلول‌های M روده عبور کرده از ناحیه بازال و جانبی به سلول‌های اپتیلیالی تهاجم می‌کنند. ورود باکتری به سلول‌های اپتیلیالی منجر به بازآرایی سیتواسکلت سلولی خواهد شد. این مسأله منجر به چروکیدگی غشای سلول و محصور شدن باکتری در یک واکوئل می‌شود. باکتری از واکوئل، وارد سیتوپلاسم سلول قربانی می‌شود و سپس در سیتوپلاسم تکثیر پیدا می‌کند. آنگاه باکتری از طریق پلیمریزاسیون رشته‌های اکتین به حرکت درآمده و وارد سلول‌های اپتیلیالی مجاور می‌شود بدون آنکه در معرض فضای خارج سلولی قرار گیرد [۵ و ۲]. این ویژگی جالب در باکتری (انتشار سلول به سلول) به دلیل حضور یک پلاسمید بیماریزا با نام $pWR100$ به اندازه ۲۲۰ کیلوگفت باز است. این پلاسمید بیماریزا از حدود ۱۰۰ ژن موزائیک و تعداد بیشماری توالی‌های الحاقی تشکیل شده است به طوری که آن‌ها، یک سوم توالی پلاسمید را به خود اختصاص داده‌اند (شکل ۲). این پلاسمید دارای یک منطقه موسوم به *entry region* است که $kb30$ اندازه دارد و برای ورود باکتری به سلول ضروری است. این منطقه، سیستم ترش‌چی تیپ III و همچنین نوعی پروتئین غشای خارجی 120 کیلودالتونی موسوم به *IcsA* را کد می‌کند. به نظر می‌رسد بیماریزایی شیگلا یا EIEC به دلیل سیستم ترش‌چی تیپ III کد شده توسط همین پلاسمید است. این سیستم ترش‌چی تیپ III، چندین نوع پروتئین مانند *IpaA*، *IpaB*، *IpaC* و *IpgD* را کد می‌کند که برای تهاجم باکتری، حیاتی است. پروتئین‌های *IpaB* و *IpaC* (پروتئین‌های ترانسلوکاتور) برای تشکیل سوراخ در سطح غشای سلولی ضروری هستند. همچنین پروتئین *IpaB* می‌تواند به نوعی پروتئین سیگنالینگ موسوم به *CD44* متصل شود که منجر به بازآرایی سیتواسکلت سلولی و در نتیجه ورود باکتری به سلول خواهد شد. علاوه بر این، پروتئین *IpaB* می‌تواند به آنزیم کاسپاز ۱ ماکروفاژی نیز متصل شود که منجر به آپوپتوز ماکروفاژ و آزادسازی اینترلوکین-۱ از آن می‌شود. پروتئین *IpaC* در پلیمریزاسیون اکتین نقش دارد. برعکس، *IpaA* به وینکولین متصل شده و موجب دیپلمریزاسیون اکتین می‌شود. این دو پروتئین در تشکیل و سازماندهی برآمدگی‌های غشای سلولی نقش دارند. اگرچه سیستم ترش‌چی تیپ III و پروتئین‌های افکتور آن (پروتئین‌هایی که به داخل سیتوپلاسم سلول میزبان تزریق

واحد A و ۵ زیرواحد مشابه B است. زیرواحدهای B مسئول اتصال توکسین به گانگلیوزیدهای سطحی سلولی (*GM1*) و (*GD1b*) است. فعالیت آنزیمی توکسین به دلیل زیرواحد A است. به طور کلی، توکسین LT دارای ویژگی *ADP-ribozyl* ترانسفرازی است. به این ترتیب که بخش *ADP-ribozyl* را از *NAD* جدا کرده و به زیرواحد آلفای پروتئین G که تنظیم کننده آدنیلات سیکلاز است، می‌چسباند. فعال شدن آدنیلات سیکلاز منجر به افزایش میزان *cAMP* درون سلولی می‌شود و در نهایت کانال‌های کلرید و تنظیم کننده *CFTR* در سلول‌ها فعال می‌شوند. پیامد این رخداد، افزایش ترشح کلر از سلول‌هاست که منجر به ایجاد اسهال می‌شود. صرف‌نظر از ویژگی سمیت توکسین LT، از آن در تهیه واکسن‌ها به دلیل خصوصیات ادجوانتی مخاطی نیز استفاده می‌شود. مکانیسم دیگری که *ETEC* از طریق آن، باعث اسهال می‌شود، تولید سم *ST* است. این توکسین، نوعی پپتید کوچک است که خود به دو گروه غیر مرتبط تقسیم بندی می‌شود. توکسین *STa* مرتبط با بیماری‌های انسانی است. توکسین *STa*، 18 یا 19 اسید آمینه دارد و وزن مولکولی آن، 2 کیلودالتون است. رسپتور اصلی *STa*، نوعی آنزیم غشایی سلولی به نام گوانیلات سیکلاز C است که متعلق به خانواده رسپتورهای سیکلاز است. اتصال *STa* به گوانیلات سیکلاز موجب تحریک فعالیت گوانیلیل سیکلازی آن می‌شود که خود منجر به افزایش *cgMP* درون سلولی خواهد شد. این مسأله موجب فعال شدن کینازهای وابسته به *cgMP* یا *cAMP* می‌شود که در نهایت منجر به افزایش ترشح از سلول‌ها خواهد شد. از سوی دیگر، توکسین *STb* دارای 48 اسید آمینه می‌باشد و مرتبط با عفونت‌های حیوانی است. این توکسین موجب افزایش غلظت‌های یون کلسیم سیتوزولی می‌شود بطوریکه منجر به آزاد شدن پروستاگلاندین E_۲ و سروتونین از سلول‌ها و در نهایت، افزایش ترشح یون‌ها از آن‌ها خواهد شد. [۶]

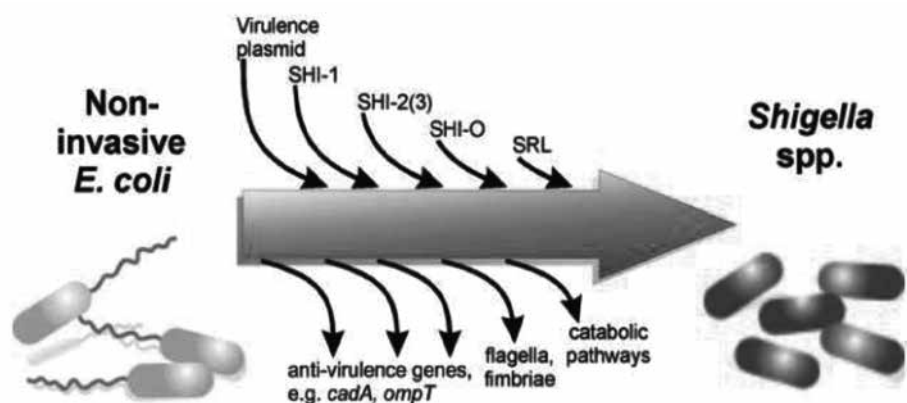
اشریشیا کلی انتروائینوزیو (EIEC)

این پاتوتیپ از نظر بیوشیمیایی، ژنتیکی و بیماریزایی بسیار به گونه‌های شیگلا شباهت دارد. البته، EIEC را می‌توان از طریق چندین تست بیوشیمیایی محدود، از شیگلا متمایز ساخت. با این حال، هر دو باکتری، فاکتورهای بیماریزایی مشترک بسیاری را با خود حمل می‌کنند. شیگلا و EIEC موجب ایجاد

می‌شوند)، نقش مهمی را در تهاجم باکتری به سلول بازی می‌کند اما سایر فاکتورهای بیماری‌زایی مانند *SepA*، *SigA*، *Pic* و سرین پروتئازها هم در این تهاجم، سهیم هستند. گروه‌های سرمی شایع EIEC عبارتند از: O29، O28ac، O112ac، O124، O136، O143، O144، O152، O164، O167 و O169 [۷ و ۸].

اشریشیا کلی انترواگریگیتیو (EAEC)

ویژگی اصلی پاتوتیپ EAEC، ایجاد الگوهای چسبندگی شبیه دسته‌ای از آجرها (اتصال مجتمع) به هنگام رشد بر روی رده کشت سلولی HEP-2 یا سایر رده‌های سلولی است. این باکتری، نوعی پاتوژن نوپدید (نوظهور) مرتبط با اسهال کودکان در سرتاسر جهان است. اهمیت EAEC، زمانی بیشتر مشخص می‌شود که گزارش‌های فزاینده‌ای روز به روز از موارد جدید اسهال توسط این عامل گزارش شده



شکل ۲) تغییرات ژنتیکی‌ای که منجر به ایجاد شیکلا یا EIEC از اشریشیا کلی غیر بیماری‌زا شده است. این مراحل شامل اکتساب پلاسمید ویرولانس و برخی جزایر پاتوژنیسته (بالای پیکان) و از دست دادن برخی ژن‌های ویرولانس، فلاژل و برخی مسیرهای کاتابولیک

(پایین پیکان) بوده است [۸].

مشخص شده است که EAEC هم می‌تواند اسهال مزمن و هم اسهال حاد را ایجاد نماید. حداقل دوز بیماری‌زایی پاتوتیپ EAEC، ۱۰^{۱۰} ارگانیسم است [۱۰ و ۲۱]. همچنین، این باکتری می‌تواند منجر به اپیدمی‌هایی در جمعیت‌های مختلف شود به عنوان مثال، اپیدمی‌ای که در کودکان دانش آموز ژاپنی در سال ۱۹۹۳ اتفاق افتاد ناشی از یک سویه غیر قابل سروگروه‌بندی EAEC بوده است [۸].

مکانیسم اسهال‌زایی EAEC به این شکل است که باکتری با کلونیزه کردن مخاط روده و تشکیل بیوفیلم مخاطی و نهایتاً ترشح انتروتوکسین‌ها و سیتوتوکسین‌ها منجر به ایجاد بیماری می‌شود. مطالعات بر روی انسان‌ها و حیوانات نشان می‌دهند که این پاتوتیپ توانایی چسبیدن به مخاط ژژنوم، ایلتوم و کولون را دارد. با این وجود، بیشترین آسیب را به کولون وارد می‌سازد جایی که باکتری با تحریک ترشح واسطه‌های التهابی مانند اینترلوکین-۸ و ایجاد اثرات سیتوتوکسیک مانند وزیکول‌زایی در میکروویلی‌ها و افزایش بیرون‌زدگی‌های اپتیلیالی منجر به صدمه به مخاط روده می‌شود. در حال حاضر، مشخص شده است که چندین فاکتور در ایجاد التهاب توسط EAEC نقش دارد. بررسی فاکتورهایی که هنوز ناشناخته باقی مانده‌اند، ما را در درک بهتر بیماری‌زایی این پاتوتیپ کمک می‌کند. [۱۰ و ۱۲]

آن‌ها از نظر سروتیپی ناهمگون‌اند و دارای فاکتورهای بیماری‌زایی متفاوتی هستند به عنوان مثال مطالعه‌ای در آلمان بر روی

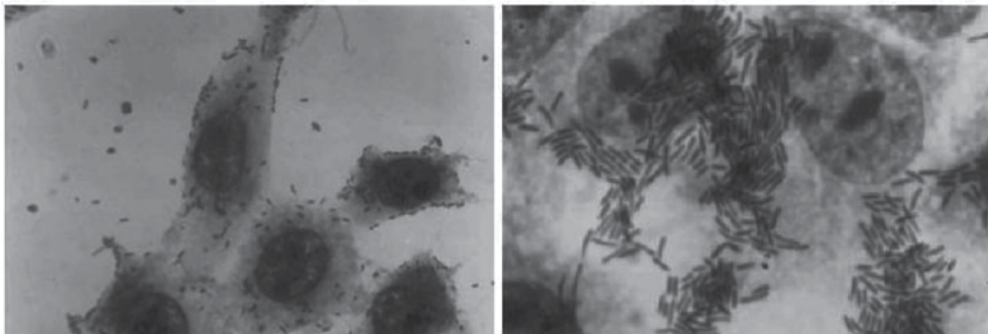
EAEC‌های جدا شده از کودکان نشان می‌دهد که از تعداد ۱۴ سویه قابل سروتیپ‌بندی، هر یک به سروتیپ متفاوتی متعلق بوده است [۱۳]. با این حال، سروتیپ‌بندی سویه‌های EAEC همواره یک مشکل اساسی به حساب می‌آمده است چراکه بسیاری از آن‌ها، ویژگی اتواگلوتینه‌دارند (خود به خود آگلوتینه می‌شوند). به همین دلیل، از آن‌ها معمولاً به عنوان غیر قابل تیپ‌بندی یا O-rough یاد می‌شود. برخی از مهم‌ترین گروه‌های سرمی EAEC شامل O3، O7، O15،

است [۵]. در پژوهشی که در ویتنام در سال ۲۰۰۵ انجام گرفته است، پاتوتیپ اخیر مرتبط با اسهال کودکان زیر ۲ سال بوده است. [۹] همچنین سایر مطالعات نشان می‌دهد که EAEC، یکی از عوامل مهم اسهال در تمامی رده‌های سنی در کشورهای درحال توسعه و توسعه یافته است. بعلاوه، همین پاتوتیپ در اسهال افراد مبتلا به ایدز و حتی اسهال مسافران در کشورهای مختلف، نقش ویژه‌ای داشته است. برخی از پژوهش‌های اپیدمیولوژیکی اولیه، اسهال ناشی از EAEC را از نوع مزمن (بیش از ۱۴ روز) می‌دانند. با این حال، امروزه

برخی از انواع فیمبریه (ادهسین‌های Dr. Afa و F1845) که در بیماری‌زایی نقش دارند، به خوبی شناسایی و حتی کلون شده‌اند. این طور پیشنهاد شده است که کودکان مبتلا به سوء تغذیه، حساسیت بیشتری نسبت به DAEC دارند. همچنین از DAEC به عنوان یکی از عوامل اسهال کودکان زیر یک سال نامبرده می‌شود. [۵۲]

اشریشیا کلی انتروپاتوژنیک (EPEC)

اشریشیا کلی انتروپاتوژنیک، اولین پاتوتیپ از گروه‌های اسهال زای اشریشیا کلی بود که توصیف شد. ارتباط EPEC با اسهال کودکان به خوبی شناخته شده است. این پاتوتیپ با برخی از سروتیپ‌های خاص O:H، مرتبط است. شایع‌ترین گروه‌های سرمی EPEC شامل O18، O20، O25، O26، O28، O44، O55، O86، O91، O111، O112، O114، O119، O125، O126، O127، O128، O129، O142 و O158 است. مهم‌ترین ویژگی هیستوپاتولوژیک EPEC، ایجاد ضایعات اتصالی-تخریبی در روده است



شکل ۳. تصاویر میکروسکوپی از الگوی اتصال EAEC و DAEC به سلول‌های کشت رده Hep-2. الگوی اتصال منتشر در سمت چپ (DAEC) و الگوی اتصال مجتمع در سمت راست (EAEC) [۱۰].

(شکل ۴). این مسأله با تغییرات سیتواسکتلی در سلول‌های اپتیلیالی روده همراه است. این توانایی به دلیل داشتن جزیره پاتوژنیسیته‌ای به نام LEE است که ۳۵ kbp اندازه دارد. جزیره LEE در تمامی سویه‌های EPEC و EHEC وجود دارد. این جزیره، فاکتورهای بیماری‌زایی مهمی را کد می‌کند که نقش مهمی در ایجاد ضایعات اتصالی-تخریبی دارد: الف- نوعی ادهسین به نام ایتیمین (توسط ژن eae کد می‌شود) ب- سیستم ترشحی تیپ III به همراه پروتئین‌های افکتور مربوطه که مهم‌ترین آن‌ها Tir است. [۷۲]

O127، O126، O111، O86، O82، O77، O44، O21 و O128 است. علاوه بر این، در برخی از مطالعات، فاکتورهای احتمالی مرتبط با اسهال نشان داده شده‌اند. با این حال، ارتباط برخی از همین فاکتورها با اسهال در مطالعات دیگر به تأیید نرسیده است. بیشتر سویه‌های EAEC دارای یک پلاسمید ۶۰ تا ۶۵ مگادالتونی به نام pAA هستند. از روی این پلاسمید، کاوشگری به نام CVD432 ساخته شده که در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیکی (روش سادرن) از آن استفاده شده است. با این حال، این کاوشگر توانایی تمایز سویه‌های بیماری‌زا از غیر بیماری‌زای EAEC را ندارد. پلاسمید pAA، فاکتورهای بالقوه بیماری‌زایی دیگری را نیز کد می‌کند که عبارتند از: الف- فیمبریه اگریگیتیو (AA) انواع I، II و III ب- فعال ساز رونویسی موسوم به AggR ج- سیتوتوکسینی به نام Pet (د) پروتئین ضد اگریگیتیو (دیسپرسین) که توسط ژن aap کد می‌شود. ه- توکسین مقاوم در برابر حرارت EAST-1. همچنین برخی از توکسین‌ها که در سایر باکتری‌های روده‌ای دیده می‌شوند ممکن است در EAEC نیز دیده شوند مانند SigA و SepA از شیگلا فلکسنری،

Sat از UPEC و DAEC و Pic (نوعی موسیناز) از سویه‌های شیگلا. علاوه بر این، دانشمندان تظاهرات بالینی متفاوت ناشی از عفونت‌های EAEC را به دلیل فاکتورهای ژنتیکی زمینه‌ای میزبان و همچنین هتروژن بودن خود سویه‌ها دانسته‌اند. در انسان، راه انداز ژن اینترلوکین-8 دارای پلی مورفسم است به طوریکه این مسأله نشان دهنده حساسیت‌های متفاوت

در میزبان‌های مختلف نسبت به عفونت با EAEC است. بنابراین، مطالعات بیشتر در زمینه ژنتیک میزبان، ما را در درک بهتر بیماری‌زایی EAEC، باری خواهد نمود [۱۰-۷۱۲].

اشریشیا کلی چسبنده منتشر (DAEC)

اشریشیا کلی چسبنده منتشر (DAEC) به طور منتشر و پراکنده به سلول‌های رده Hep-2 متصل می‌شوند. با این حال، اطلاعات کمی درباره بیماری‌زایی این باکتری وجود دارد اما

سال محسوب می شود. پاتوتیپ اخیر نیز مانند سایر پاتوتیپ های اشریشیا کلی از راه مسیر دهانی-مدفوعی منتقل می شود. دوز عفونی در نوزادان هنوز به خوبی مشخص نشده است اما تصور می شود که این میزان، بسیار کمتر از 10^8 میکروارگانیسم است. علائم بالینی عفونت با EPEC شامل اسهال آبکی، استفراغ و تب با درجه پایین است. در مقایسه با کشورهای توسعه یافته، EPEC نقش بسیار پررنگ تری در ایجاد اسهال کودکان در کشورهای در حال توسعه دارد [۱۴].

اشریشیا کلی انتروهموراژیک (EHEC) و اشریشیا کلی وروتوکسیژنیک (VTEC)

اشریشیا کلی انتروهموراژیک عامل ایجاد کننده اسهال خونی همراه با یک سری از علائم تهدید کننده زندگی است. این پاتوتیپ متعلق به گروهی از سویه های اشریشیا کلی است که اصطلاحاً VTEC یا STEC نامیده می شوند. EHEC، مخاط روده با ایجاد ضایعات اتصال-تخریبی همانند آنچه که در EPEC دیده می شود، کلونیزه می کند. ویژگی های هیستوپاتولوژیک EHEC شامل خونریزی و ادم در لایه لامینا پروپریا است که منجر به اسهال خونی، کولیت هموراژیک، نکروز و سوراخ شدگی روده می شود. مهم ترین فاکتور بیماریزایی VTEC و EHEC، توکسین شیگا (Stx) است. خانواده توکسین های Stx به دو گروه غیرواکنش پذیر متقاطع به نام های Stx1 و Stx2 تقسیم بندی می شود. هر سویه EHEC می تواند هر دو نوع توکسین را به تنهایی یا هر دو را با هم داشته باشد. Stx1

شبی توکسین شیگلا از شیگلا دیسانتری تیپ ۱ است [۷].

بسیاری از مطالعات، اشریشیا کلی انتروهموراژیک را یکی از مهم ترین عوامل ایجاد اسهال خونی، کولیت هموراژیک و سندرم اورمیک همولیتیک (HUS)

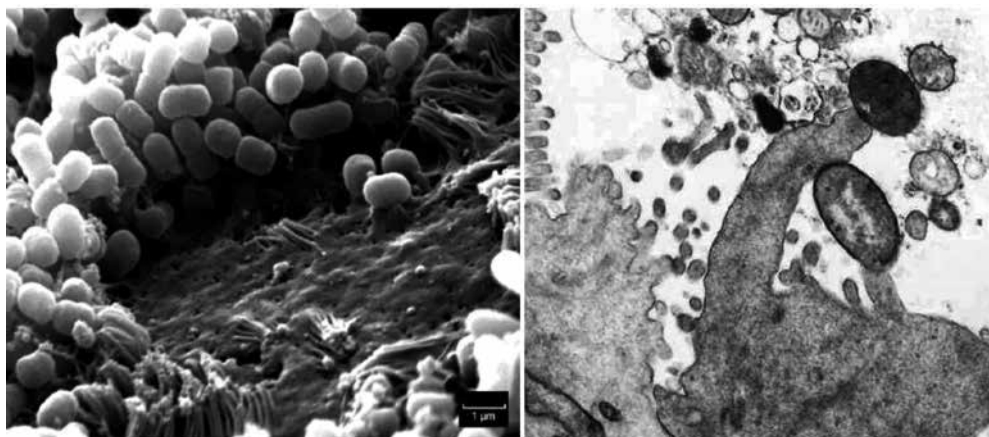
می دانند. این بیماری ها

بر اثر واکنش مستقیم توکسین Stx با سلول های اندوتلیالی اتفاق می افتند. علائم سندرم HUS شامل

ضایعات اتصال-تخریبی شامل تخریب میکروویلی ها، اتصال نزدیک باکتری به اپتلیوم روده، تشکیل ساختارهای پایه ستونی، تجمع قطبی رشته های اکتین و سایر عناصر سیتواسکلت سلولی در جایگاه اتصال باکتری است. همچنین یکی دیگر از فاکتورهای بیماریزایی EPEC، پیلی BFP نام دارد که نوعی پیلی تیپ IV است. ژن کد کننده این نوع پیلی، بر روی پلاسمید قرار گرفته است. این پلاسمید حامل ژن دیگری به نام per نیز می باشد. ژن اخیر در تنظیم ژن های واقع در جزیره LEE نقش دارد [۱۴].

بر اساس حضور یا عدم حضور پیلی BFP، سویه های EPEC به ترتیب به دو گروه تیپیک و آتیپیک تقسیم بندی می شوند. میزان شیوع این سویه ها در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته، متفاوت است. سویه های تیپیک در کشورهای در حال توسعه، بیشترین میزان شیوع را دارند در حالی که سویه های آتیپیک در کشورهای پیشرفته یا توسعه یافته، غالب هستند هرچند اخیراً میزان شیوع سویه های آتیپیک در کشورهای در حال توسعه نیز رو به افزایش است. علاوه بر این، بیشتر سویه های تیپیک متعلق به گروه های سرمی کلاسیک EPEC هستند اما سویه های آتیپیک ممکن است شامل گروه های سرمی غیر از آنچه که قبلاً تصور می شد، باشند [۲].

یکی از مهم ترین ویژگی های اپیدمیولوژیک عفونت های ایجاد شده توسط EPEC، توزیع سنی بیماران است. این باکتری، از مهمترین عوامل اسهال در کودکان زیر ۲



شکل ۴. تصاویر میکروسکوپ الکترونی از ضایعات اتصال-تخریبی در روده. تصویر میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) در سمت چپ و میکروسکوپ الکترونی گذاره (TEM) در سمت راست [۲].

- the global killer enterotoxigenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* ۲۰۰۶ Oct; ۲۶۳(۱):۱۰-۲۰.
- 7- Stenutz R, Weintraub A, Widmalm G. The structures of *Escherichia coli* O-polysaccharide antigens. *FEMS Microbiol Rev.* ۲۰۰۶ May; ۳۰(۳):۳۸۲-۴۰۳.
 - 8- Schroeder GN, Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clin Microbiol Rev.* ۲۰۰۸ Jan; ۲۱(۱):۱۳۴-۵۶.
 - 9- Nguyen TV, Le Van P, Le Huy C, Gia KN, Weintraub A. Detection and characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* from young children in Hanoi, Vietnam. *J Clin Microbiol.* ۲۰۰۵ Feb; ۴۳(۲):۷۵۵-۶۰.
 - 10- Weintraub A. Enteroaggregative *Escherichia coli*: epidemiology, virulence and detection. *J Med Microbiol.* ۲۰۰۷ Jan; ۵۶(Pt ۱):۴-۸.
 - 11- Jenkins C, Tembo M, Chart H, Cheasty T, Willshaw GA, Phillips AD, et al. Detection of enteroaggregative *Escherichia coli* in faecal samples from patients in the community with diarrhoea. *J Med Microbiol.* ۲۰۰۶ Nov; ۵۵(Pt ۱۱):۱۴۹۳-۷.
 - 12- Huang DB, Dupont HL. Enteroaggregative *Escherichia coli*: an emerging pathogen in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* ۲۰۰۴ Oct; ۱۵(۴):۲۶۶-۷۱.
 - 13- Huppertz HI, Rutkowski S, Aleksic S, Karch H. Acute and chronic diarrhoea and abdominal colic associated with enteroaggregative *Escherichia coli* in young children living in western Europe. *Lancet.* ۱۹۹۷ Jun ۷; ۳۴۹(۹۰۶۶):۱۶۶۰-۲.
 - 14- Garmendia J, Frankel G, Crepin VF. Enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: translocation, translocation, translocation. *Infect Immun.* ۲۰۰۵ May; ۷۳(۵):۲۵۷۳-۸۵.
 - 15- Karmali MA. Infection by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *Mol Biotechnol.* ۲۰۰۴ Feb; ۲۶(۲):۱۱۷-۲۲.

آنمی همولیتیک (از بین رفتن گلبول‌های قرمز)، اورمی (به دلیل از کار افتادن کلیه‌ها) و کاهش پلاکت‌های خونی (ترومبوسیتوپنی) است. در واقع، EHEC زیرمجموعه‌ای از گروه STEC است. اشریشیا کلی انتروهوموراژیک به عنوان یک باکتری نوپدید، توجه محققین را به خود جلب کرده است چراکه در دهه‌های اخیر منجر به ایجاد اپیدمی‌های بزرگی در جوامع انسانی شده است. این باکتری می‌تواند از راه مواد غذایی مختلف مانند گوشت، شیر غیرپاستوریزه، آب میوه و آب آلوده منتقل شود. اشریشیا کلی انتروهوموراژیک متعلق به سروتیپ‌های مختلفی است که از نظر اپیدمیولوژیکی حائز اهمیت است. بیشتر این سروتیپ‌ها با سروتیپ‌های اشریشیا کلی انتروپاتوژنیک که در ادامه توضیح داده خواهد شد، مطابقت دارند. مهم‌ترین سروتیپ EHEC، O157:H7 است که در آمریکای شمالی، اروپا و ژاپن منجر به اپیدمی‌های وسیعی شده است. البته اخیراً سروتیپ‌های دیگری نیز به عنوان عامل HUS گزارش شده‌اند مانند O104:H4 که در سال ۲۰۱۱ در آلمان شایع شد و سپس سرتاسر اروپا را درنوردید. سروتیپ اخیر به شکل جالبی همزمان ویژگی‌های EAEC و STEC را داشت! این امر نشان می‌دهد که در آینده نیز باید منتظر پیدایش سروتیپ‌های نوظهور STEC با ویژگی‌های غیر عادی باشیم. [۱۵-۱۶]

منابع

- 1- O’Ryan M, Lucero Y, O’Ryan-Soriano MA, Ashkenazi S. An update on management of severe acute infectious gastroenteritis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* ۲۰۱۰; ۸(۶):۷۱-۸۲.
- 2- Nataro JP. Diarrhea among children in developing countries. *Adv Exp Med Biol* ۲۰۱۳; ۷۶۴:۷۳-۸۰.
- 3- Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part ۱. Diagnosis. *Am Fam Physician.* ۲۰۱۲; ۸۵(۱۱):۱۰۵۹-۶۲.
- 4- Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* ۲۰۰۴; ۲(۲):۱۲۳-۴۰.
- 5- Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* ۱۹۹۸; ۱۱(۱):۱۴۲-۲۰۱.
- 6- Turner SM, Scott-Tucker A, Cooper LM, Henderson IR. Weapons of mass destruction: virulence factors of