

## Interazione microrganismi ospiti superiori

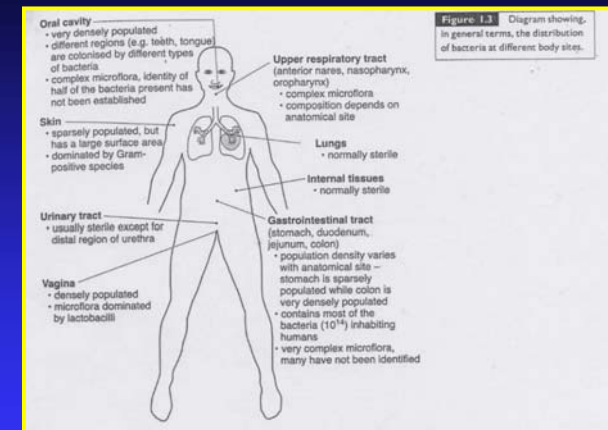
## Definizioni

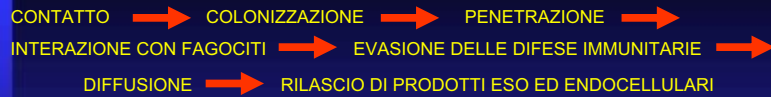
- **Popolazione:** gruppo di organismi simili che vivono nella stessa area
- **Comunità o microbiota:** insieme di popolazione diverse che interagiscono nel medesimo habitat
- **Habitat:** luogo di residenza nel quale un microrganismo si produce abitualmente
- **Ecosistema:** unità ecologica espressa dai rapporti fra la comunità e l'ambiente

## Simbiosi: convivenza tra organismi dissimili

### Tipi di simbiosi:

- **Commensalismo:** situazione di beneficio per uno dei partner, senza danno o vantaggio per l'altro.
- **Mutualismo:** situazione di beneficio per entrambi i partner
- **Parassitismo:** beneficio di uno dei partner, a spese dell'altro.





Virulenza  
 Patogenicità  
 Contaminazione  
 Colonizzazione  
 Infezione  
 Malattia

Malattie Da Infezione

INCUBAZIONE

FULMINANTI, ACUTE, CRONICHE

LOCALI –SISTEMICHE

PRIMARIE – SECONDARIE  
 ESOGENE - ENDOGENE

BATTERIEMIA  
 SEPSI  
 VIREMIA, ETC.

Patogeni Condizionati

## Epidemiologia

- SORGENTE O FONTE (malato, portatore, animale, ambiente)
- RISERVA O SERBATOIO
- VEICOLO
- CONTAGIOSITA'
- INFETTIVITA'
- PORTATORE SANO
- TRASMISSIONE
- FATTORI PREDISPONENTI:
  - INDIVIDUALI (ereditarietà, razza, età, sesso, malattie pregresse, etc.)
  - SOCIALI (attività lavorative, affollamento, educazione igienica, etc.)
  - CLIMATICO-AMBIENTALI
- EFFICIENZA DELL'IMMUNITA' INNATA
- EFFICIENZA DELL'IMMUNITA' ACQUISITA

## Trasmissione degli agenti infettivi

### TRASMISSIONE DIRETTA

- ❖ Contatto diretto cutaneo – mucoso
  - Infez. cutanee da cocchi gram-positivi
  - Infez. Sessuali
  - Infez. Attraverso il canale del parto
- ❖ Contatto attraverso secrezioni respiratorie (tosse, starnuti, etc.)(Morbillo, varicella, mononucleosi, vaiolo, etc)
- ❖ Diffusione trans-placentare (sifilide, toxoplasmosi, citomegalovirus, rosolia, HIV, etc.)

### TRASMISSIONE INDIRETTA

- ❖ Mediante cibi e liquidi contaminati (tifo, colera, epatite A, brucellosi, etc.)
- ❖ Attraverso particelle diffusibili nell'aria (tubercolosi, pertosse, etc.)
- ❖ Attraverso oggetti contaminati (biancheria, aghi, siringhe, etc.)
- ❖ Attraverso artropodi vettori (zoonosi), malaria (zanzare) rickettsiosi (zecche, pidocchi, etc.)

### Esempi di animali fonte di infezione:

- |                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| • brucellosi          | • rabbia           |
| ovini (f, s)          | cane (f, s)        |
| bovini (f, s)         | lupo (f, s)        |
| suini (f, s)          | pipistrello (f, s) |
| • peste <sup>18</sup> | • toxoplasmosi     |
| ratto domestico (f)   | gatto (f, s)       |
|                       | ovini (f)          |
|                       | suini (f)          |
|                       | bovini (f)         |

(f, fonte; s, serbatoio)

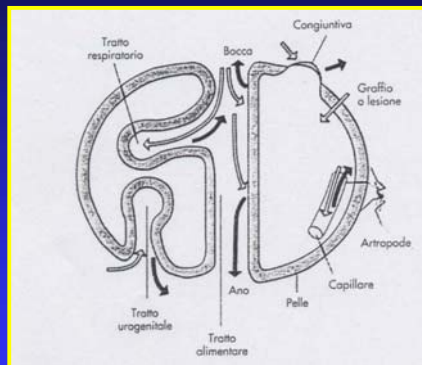
## Dinamica del processo infettivo



## Fattori di virulenza microbici

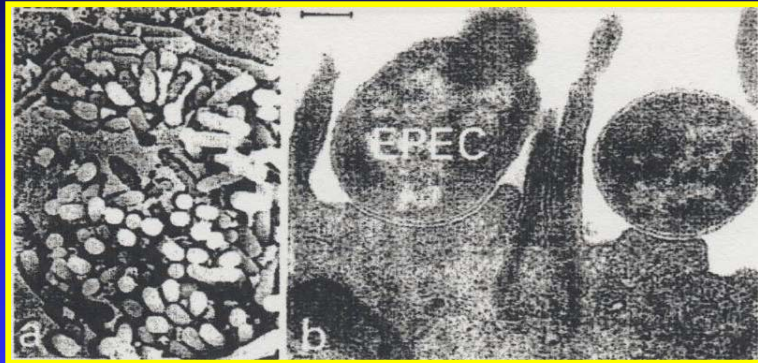
Virulence factor	Function
Adhesin	Enables binding of the organism to a host tissue
Invasin	Enables the organism to invade a host cell/tissue
Impedin	Enables the organism to avoid one or more of the host's defence mechanisms
Aggressin	Causes damage to the host directly, e.g. exotoxins, enzymes
Modulin	Induces damage in the host indirectly by perturbing cytokine networks, e.g. LPS

LPS, lipopolysaccharide



Tab.6.2 - Esempi di tropismo tessutale

Batteri	Tessuti
<i>Streptococcus mutans</i>	Superficie dei denti
<i>Streptococcus mitis</i>	" "
<i>Streptococcus salivarius</i>	Mucosa della lingua
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Mucosa faringea
<i>Escherichia coli uropatogeni</i>	Mucosa urinaria
<i>Escherichia coli enteropatogeni</i>	Mucosa intestinale
<i>Neisseria meningitidis</i>	Mucosa nasofaringea
<i>Bordetella pertussis</i>	Mucosa respiratoria
<i>Salmonella typhimurium</i>	Mucosa intestinale
<i>Helicobacter pylori</i>	Mucosa gastrica



## ***Biofilm***

**Community of microorganisms  
embedded in**

**An extruded polymer matrix**

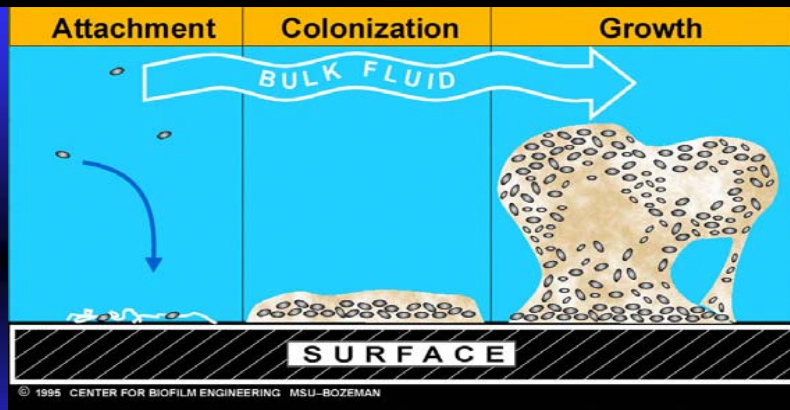
**That irreversibly adheres to an  
inanimate**

**Or biological surface**

## ***PHENOTYPIC RESISTANCE***

- **CHRONIC/RECURRENT**  
Bacterial Infections are sustained by pathogens living in
  - sessile form → **BIOFILM**
- **Recurrent chronic conditions with biofilm formation represent more than 60% of all infections**

# Biofilm on surfaces



Establishment of a biofilm by pathogens:

- adhesion
- colonisation and microcolony formation
- maturation

Costerton *et al.*, *Science*, 2002

Where are **Biofilms** to be found in chronic/recurrent infections?

- **Pneumology:** CF, COPD, VAP
- **ENT:** Pharyngitis, otitis, rhino-sinusitis, cholesteatoma
- **Urology:** prostatitis, urethritis, cystitis
- **Cardiology:** endocarditis
- **DEVICE-ASSOCIATED INFECTIONS**

Costerton *et al.*, *Science*, 2002; Chole *et al.*, *Arch. Otolaryngol. Head & Neck Surg.*, 2003; Post *et al.*, *Curr. Opin. Otolaryngol. Head & Neck Surg.*, 2004

## Biofilms: interactions with the immune system

- ❑ **sessile forms** produce antigens that stimulate synthesis of antibodies but these are unable to reach and kill bacteria embedded in biofilms
- ❑ **PMNC** are also dwarfed in their efforts to clear the infected site
- ❑ conditions tend to become **chronic**

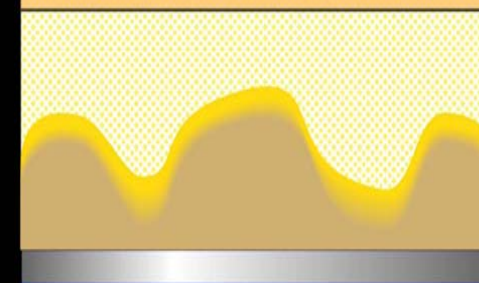
Dunne *et al.*, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002

## Biofilms: **PHENOTYPIC** Antibiotic Resistance

### Impermeability

- Polymers composing the matrix affect the diffusion rates of drugs and other molecules

### Biofilm Resistance to Antimicrobial Agents



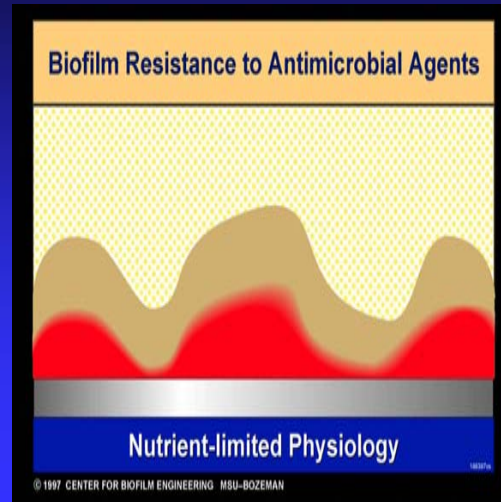
© 1997 CENTER FOR BIOFILM ENGINEERING MSU-BOZEMAN

Lewis *AAC*, 2001

## Biofilms : PHENOTYPIC Antibiotic Resistance

### Peculiar physiologic conditions

- The sluggish rate of cell replication diminishes the activity of  $\beta$ -lactams and fluoroquinolones
- The low  $O_2$  tension and the accumulation of cations hinders the bactericidal activity of aminoglycosides



Lewis AAC, 2001

## Biofilms

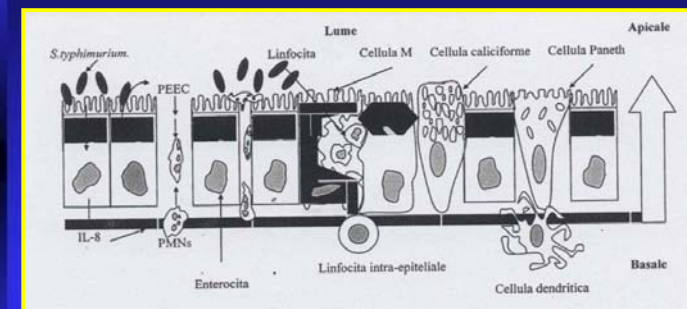
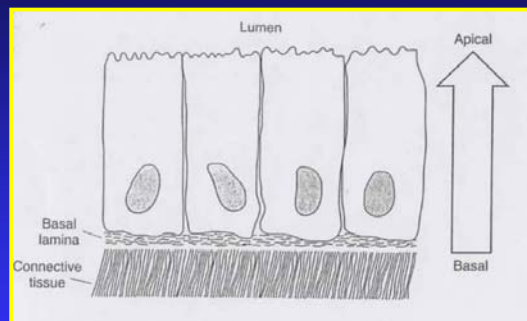
The presence of biofilms explains the difficulties met in trying to eradicate **chronic** infections

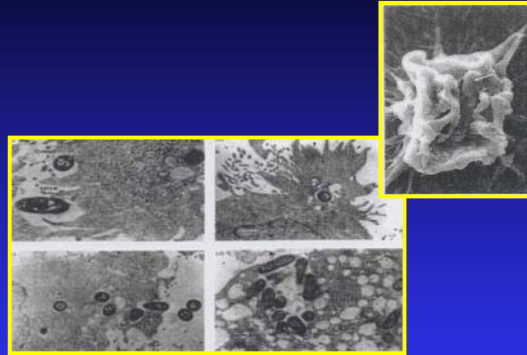
Antibiotics may kill **PLANKTONIC** forms abating symptoms

**BUT**

are unable to **ERADICATE** the biofilm that persists as a *focus* destined to perpetuate infection

Kobayashi, Int. J. Antimicrob. Agents, 2001





### The potential fate of a bacterium once it has invaded a host cell

Behaviour of bacterial invader	Examples
Remains within vacuole	Salmonella typhimurium, Chlamydia spp., Legionella pneumophila, Coxiella burnetii
Exits vacuole and colonises cytosol	Shigella spp., Listeria monocytogenes, Rickettsia spp., Actinobacillus actinomycetemcomitans
Exits vacuole and cell and then remains extracellular	Yersinia spp.

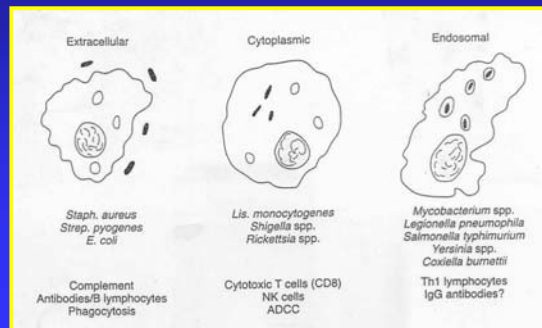
**Tabella 7.3.**  
Ruolo delle difese antibatteriche in rapporto all'agente infettante

BATTERI	ESEMPLI	RISPOSTA IMMUNE
Batteri extracellulari	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Escherichia coli</i>	Complemento, Anticorpi, Fagocitosi
Batteri a localizzazione citoplasmatica	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Shigella</i> <i>Rickettsia</i>	Linfociti T-citotossici (CD8), NK, ADCC
Batteri a localizzazione intravacuolare	<i>Mycobacterium</i> <i>Legionella</i> <i>Salmonella</i> <i>Yersinia</i>	Linfociti CD4, Th1, Anticorpi?

**SITE OF INFECTION**

**ORGANISMS**

**IMMUNE RESPONSE**



## Moduline batteriche

- LPS
- Peptidoglicano
- LTA
- Lipoarabinomannani (LAM)
- Lipoproteine
- Superantigeni
- Heat shock proteins (HSP)
- Esotossine

Tab.6.3 - Principali esoenzimi che favoriscono la capacità invasiva dei batteri

<i>Enzimi</i>	<i>Principali batteri produttori</i>	<i>Attività biologica</i>
Ialuronidasi	Stafilococchi, Streptococchi, batteri anaerobi	Idrolizza l'acido ialuronico del connettivo
Coagulasi	<i>Staphylococcus aureus</i>	Trasforma il fibrinogeno in fibrina, proteggendo il batterio dalla fagocitosi
Lecitinasi	Clostridi	Lisa i globuli rossi e altre cellule
Collagenasi	Clostridi	Degrada il collagene
Streptochinasi	Streptococchi	Trasforma il plasminogeno in plasmina, enzima proteolitico che digerisce i coaguli di fibrina
Streptodornasi	Streptococchi	Idrolizza il <i>DNA</i> presente negli essudati purulenti

## Evasione delle difese dell'ospite

### Fagocitosi

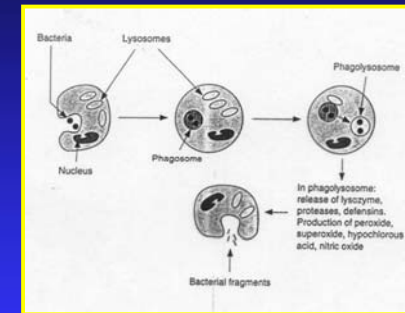
### Complemento

### Immunità umorale

Proteasi IgA  
 Mascheramento antigenico  
 Mimetismo antigenico  
 Variazioni antigeniche

### Immunità cellulo mediata

Inibizione presentazioni antigene  
 Apoptosi  
 Inibizione della produzione di IL-2  
 Inibizione attivazione cellule T  
 Inibizione produzione di IFN- $\gamma$



Tab.6.7 Esempi di interferenza di batteri e prodotti batterici con le varie tappe della fagocitosi

Peptidoglicano	Inibizione della chemiotassi
Leucocidine ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) Streptolisine O ed S ( <i>Streptococcus pyogenes</i> ) Esoenzima S ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Distruzione dei fagociti
Capsula LPS Proteina M ( <i>Streptococcus pyogenes</i> ) Coagulasi ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	Inibizione dell'inglobamento
Yop <sub>a</sub> ( <i>Yersinia outer proteins</i> )	Inibizione del citoscheletro
Proteina A ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	Inibizione della opsonizzazione
Catalasi ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	Inibizione Killing O <sub>2</sub> -dipendente
Fattore cordale ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ) <i>Chlamydia</i> <i>Legionella</i>	Inibizione della fusione fago- lisosoma
<i>Salmonella</i> , <i>Mycobacterium leprae</i>	Resistenza agli enzimi lisosomiali
<i>Listeria monocytogenes</i>	Replicazione citoplasmatica
<i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	Apoptosi dei macrofagi
YopS/P	Inibizione di NF- $\kappa$ B Inibizione della sintesi di TNF- $\alpha$

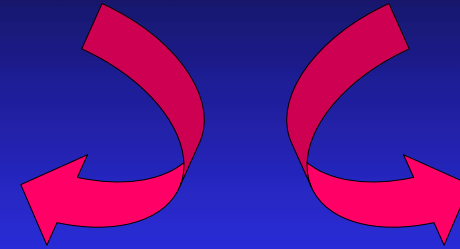
Tab.6.8 Strategie usate dai batteri per contrastare le difese dell'ospite

Inibizione delle difese mucosali  
 Inibizione della chemiotassi  
 Inibizione della opsonizzazione  
 Inibizione della fagocitosi  
 Sopravvivenza nei fagociti  
 Inibizione dell'attività del complemento  
 Inibizione e/o attivazione della sintesi e secrezione di citochine  
 Mascheramento antigenico  
 Mimetismo antigenico  
 Variazioni antigeniche  
 Proteine leganti Ig  
 Inibizione della presentazione degli antigeni  
 Inibizione dell'attivazione e proliferazione di linfociti T  
 Inibizione e/o induzione dell'apoptosi

## Il danno dell'ospite

<b>Danno Diretto</b>	Esotossine Enzimi Moltiplicazione virale Trasformazione
<b>Danno Indiretto</b>	Endotossina Infiammazione Attivazione del complemento Stimolazione citochine Induzione apoptosi
<b>Danno su base Immunitaria</b>	Immunocomplessi Antigenicità crociata Reazioni cellulo mediate Superantigeni

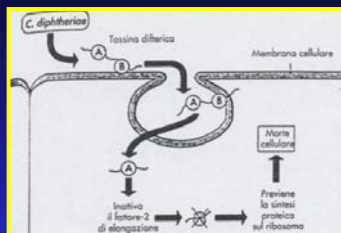
## Le tossine batteriche



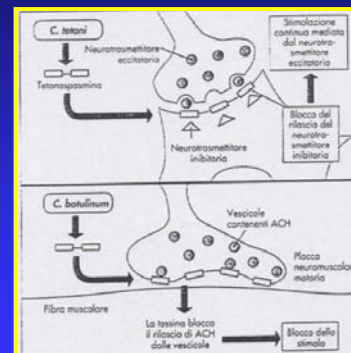
**Esotossine**

**Endotossine**

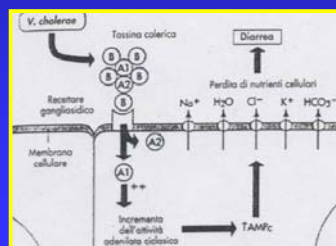
### INIBIZIONE DELLA SINTESI PROTEICA



### EFFETTI SULLA TRASMISSIONE NEURONALE



### IPERATTIVAZIONE



Tab. 6.10 Tossine leganti il colesterolo

Batteri	Tossine
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumolisina
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Streptolisina O
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriolisina
<i>Clostridium perfringens</i>	Perfringolisina O
<i>Clostridium tetani</i>	Tetanolisina
<i>Bacillus cereus</i>	Cereolisina O

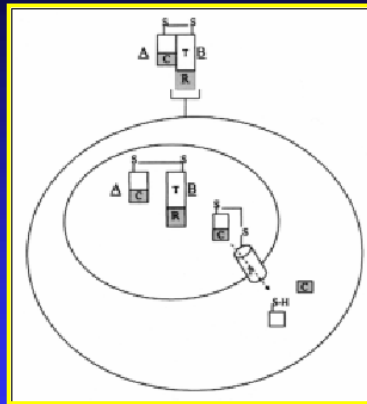
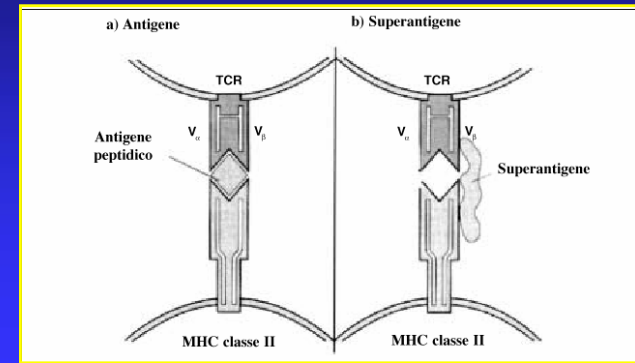


Table 10.13. | Superantigens: comparison with mitogens and antigens

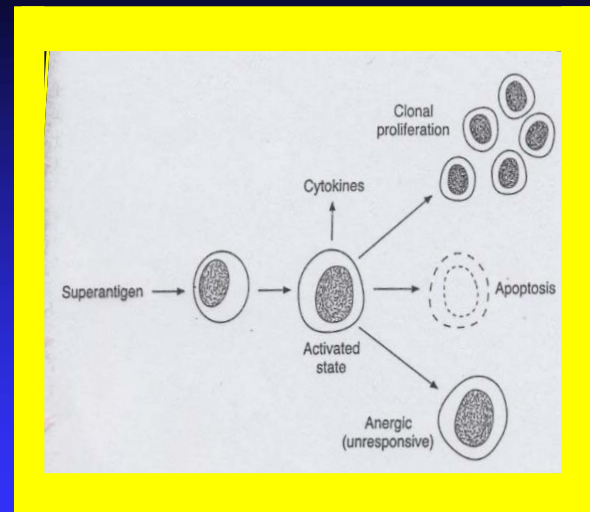
Feature	Antigen	Superantigen	Mitogen
Responsive T cells (%)	$10^{-4}$ - $10^{-1}$	5-30	20-90
Requirement for APC	Yes	Yes	Yes
Requirement for MHC class II	Yes	Generally	No
Antigen processing required	Yes	No	No
Restricted V $\beta$ usage	Possible	Yes	No

APC, Antigen Presenting Cell.



Tab. 6.13 Superantigeni batterici

Batterio	Superantigeni	
<i>Staphylococcus aureus</i>	SEA SEB SEC1 SEC2 SEC3	SED SEE TSST-1 Tossina esfoliativa
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SPE-A SPE-B SPE-C	SPE-F SPE-G SPE-J SSA
<i>Mycoplasma arthritidis</i>	MAM	



# Endotossine

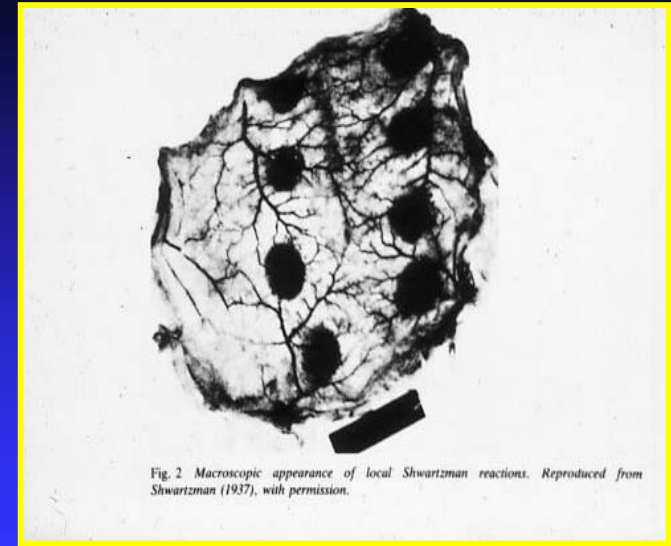
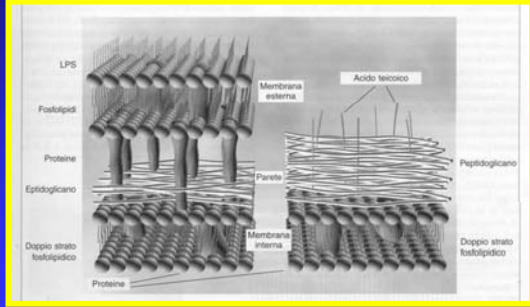
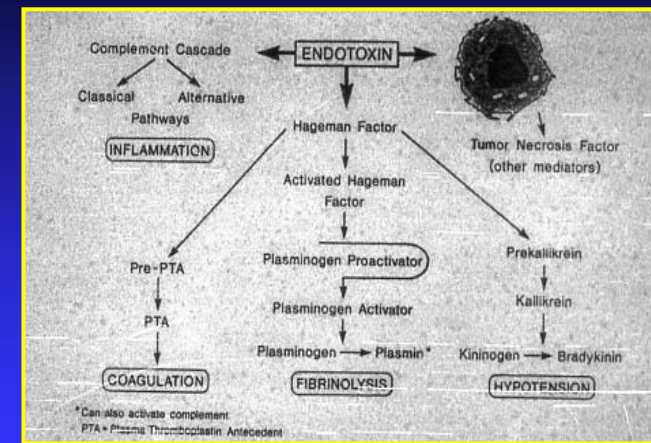


Fig. 2 Macroscopic appearance of local Shwartzman reactions. Reproduced from Shwartzman (1937), with permission.

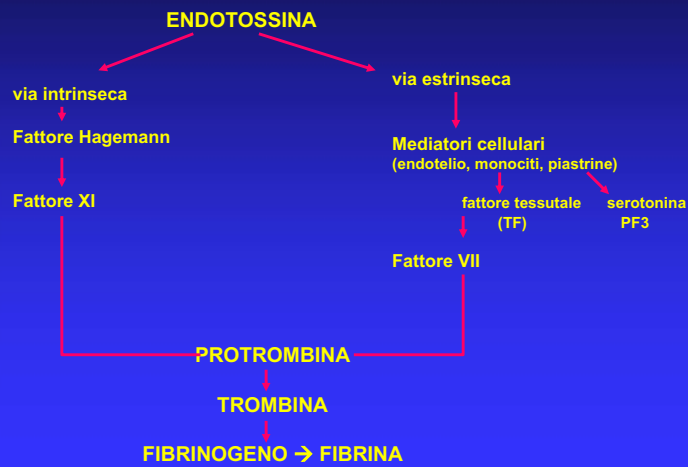
## Attività biologiche dell'endotossina

### BOX 24-2 Endotoxin-Mediated Toxicity

- Fever
- Lukopenia followed by leukocytosis
- Activation of complement
- Thrombocytopenia
- Disseminated intravascular coagulation
- Decreased peripheral circulation and perfusion to major organs
- Shock
- Death



## Endotossine e coagulazione



**Tabella 7.5.**  
Molecole di riconoscimento associate ai microrganismi

MAMP <sub>s</sub>	RECETTORE (PRR)	ATTIVITÀ BIOLOGICA
LPS	CD 14/TLR4*	Attivazione macrofagi
Peptidoglicano	CD 14/TLR2/TLR4	Attivazione macrofagi
Acido lipoteicoico	TLR2	Attivazione macrofagi
Lipoarabinomannani	CD14/TLR2 ed altri	Attivazione macrofagi
FMLP*	Recettore FMLP	Attivazione macrofagi e neutrofilii
HSP 60*	CD 14/TLR2/TLR4	Attivazione macrofagi
DNA	TLR 9	Attivazione macrofagi
Batteri/batteri opsonizzati	Recettori scavenger CD 36	Attivazione fagociti Opsonizzazione

\*FMLP=formil-metionil-leucil-fenilalanina

\*TLR= Toll-like receptor

\*HSP=heat shock protein

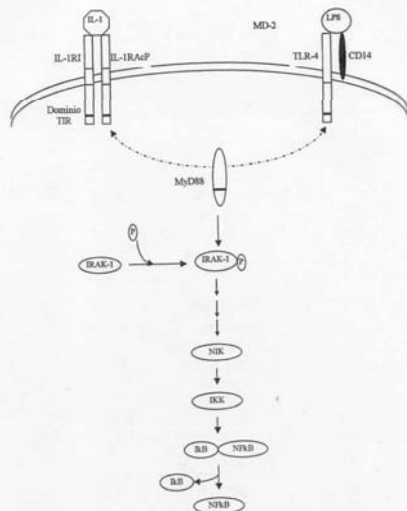
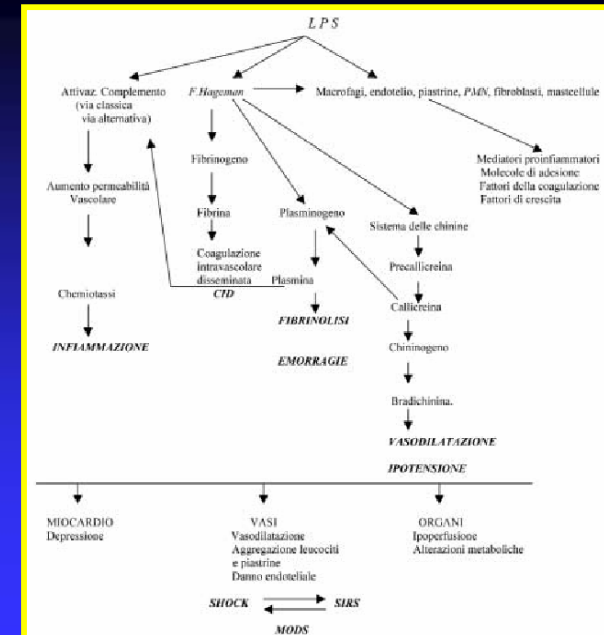
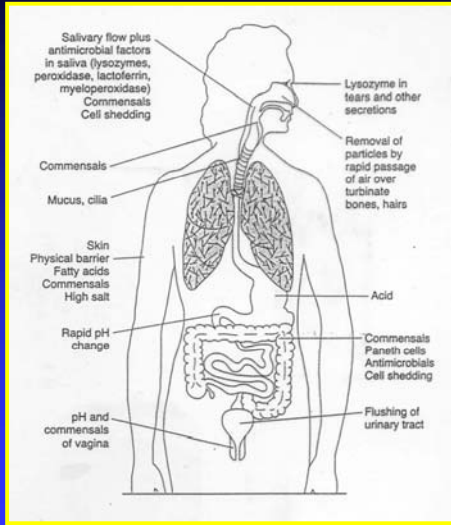


Figura 7.2 Attivazione di NF-κB da LPS e IL-1 attraverso Toll-like receptors (TLRs).



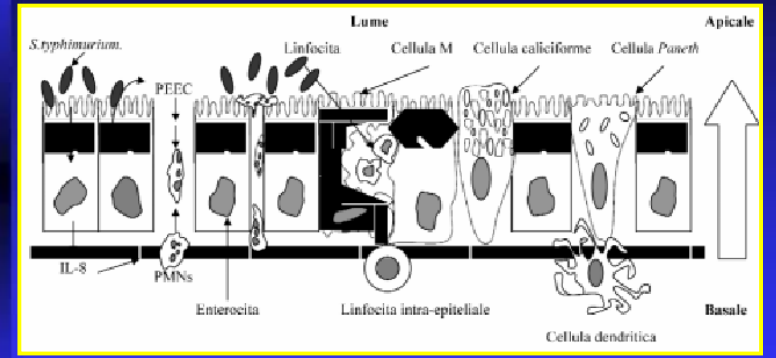


**Tabella 7.1.**  
Poteri di difesa antibatterici

Immunità innata		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Barriere anatomiche e chimico-fisiche</li> <li>- Barriere biologiche (microbiota residente)</li> <li>- Effettori umorali (peptidi e proteine antimicrobiche, proteine della fase acuta, citochine, complemento)</li> <li>- Fagocitosi</li> <li>- Cellule NK</li> </ul>
	Attiva	Naturale (Infezione clinica, subclinica, inapparente) Artificiale (Vaccinazione)
Immunità acquisita	Passiva	Naturale (dalla madre per via transplacentare o attraverso il colostro e latte) Artificiale (Sieri immuni, cellule immunocompetenti, mediatori solubili ( $IL_9$ e $IFN_\beta$ ))

**Tabella 7.2.**  
Meccanismi di difesa

IMMUNITÀ INNATA	CELLULE COINVOLTE
Proteine e peptidi antibatterici complemento, proteine della fase acuta, citochine	Epiteli e Fagociti
Fagocitosi e produzione di mediatori proinfiammatori	Neutrofili Monociti Macrofagi (APC) Cellule dendritiche (APC) Mast-cellule Basofili
Killing di cellule infettate con batteri a localizzazione citoplasmatica	NK
Attivazione e trasferimento di leucociti nei siti infetti	Cellule endoteliali
Modulazione dell'infiammazione e riparo tissutale	Fibroblasti
Formazione di coaguli (funzione barriera)	Piastrine
IMMUNITÀ ACQUISITA	
Produzione di anticorpi	B-infociti
Helper per linfociti B	T-Infociti $CD4$
Attivazione macrofagi	T-Infociti $CD4$
Citotossicità	T-Infociti $CD8$



## COMPLEMENTO

- ✓ Attività battericida (Via Classica e Via alternativa)
- ✓ Neutralizzazione virale
- ✓ Aumento della permeabilità (C3a e C5a)
- ✓ Chemiotassi (C3a, C5a, C567)
- ✓ Opsonizzazione (C3b)

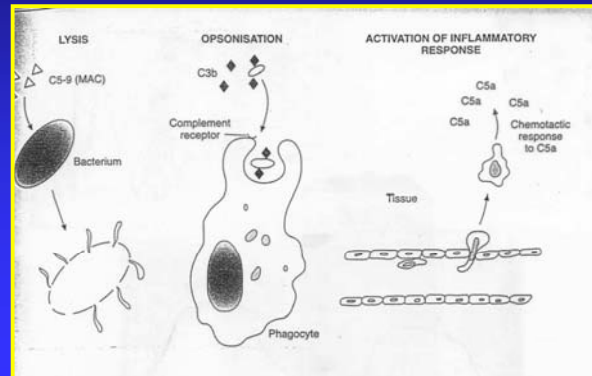
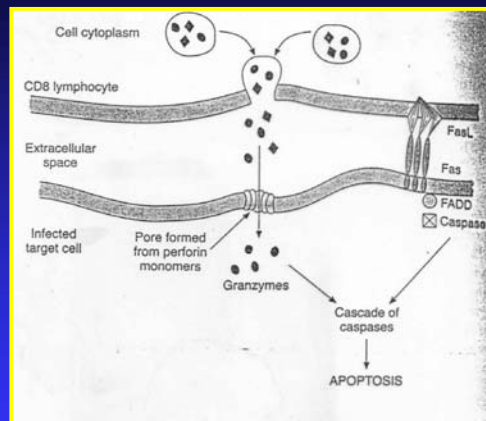
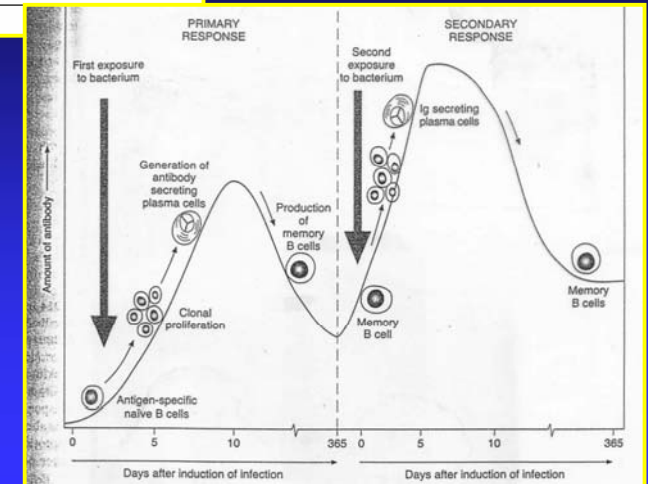


Tabella 7.11.

Funzioni protettive svolte dagli anticorpi

- Attivazione del complemento
- Opsonizzazione
- Neutralizzazione di esotossine
- Inibizione dell'adesione
- ADCC (citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente)



Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)