

AZIONE PATOGENA DEI MICRORGANISMI

Un microrganismo si definisce PATOGENO quando è in grado di indurre la malattia in un organismo vivente.

La PATOGENICITA' è la capacità di un microrganismo di indurre malattia. Patogenicità non è sinonimo di virulenza. I batteri esprimono la patogenicità attraverso la virulenza.

La VIRULENZA dei microrganismi è il grado di patogenicità.

Analizziamo adesso i RAPPORTI OSPITE - MICRORGANISMO , cioè le forme di simbiosi (dal greco “ vita in comune “) più frequenti in microbiologia:

- **MUTUALISMO:** forma di convivenza che porta benefici reciproci, sia per l'ospite che per il microrganismo. Ad esempio *Bacteroides* spp nell' intestino metabolizzano il cibo dell' ospite ad acidi grassi e gas. L' ospite che fornisce l' ambiente usa gli acidi grassi come fonte di energia.
- **COMMENSALISMO:** forma di convivenza in cui l' ospite non trae né beneficio né danno, il beneficio lo trae solo il microrganismo. L' organismo umano è pieno di commensali, che vivono in un determinato ambiente traendone beneficio senza danneggiare l' ospite(es. *E. coli*). L' ospite fornisce l' ambiente, i batteri fermentano il cibo digerito. Presenti in largo numero, generalmente innocui. Possono diventare pericolosi se il tessuto è danneggiato o in presenza di deficit immunitari.
- **PARASSITISMO:** forma di simbiosi in cui il microrganismo trae beneficio ma vive a danno dell'ospite. Es. *Entamoeba histolytica*, ameba parassita che si nutre della mucosa causando ulcere e diarrea.

Una forma di parassitismo è l' OPPORTUNISMO , detto anche “patogenicità condizionata”. E' quella condizione in cui un microrganismo, abitualmente commensale, che vive in un determinato distretto senza causare danni diventa opportunisto . Questo avviene in determinate condizioni:

- ospite compromesso;
- dismicrobismo: alterazione qualitativa o quantitativa della popolazione batterica. Un esempio di dismicrobismo è la vaginosi. In vagina sono presenti

normalmente lattobacilli con funzione protettiva e *Gardnerella vaginalis*. Questo è un potenziale patogeno che può creare gravi danni alla mucosa nel caso in cui venga stravolto il normale ambiente di acidità sostenuto dai lattobacilli . In tal caso questi batteri sono soppiantati da una rapida crescita di *G. vaginalis*.

- abuso di antibiotici (*C. difficile* e colite pseudomembranosa);
- abuso di saccarosio (*S.mutans* e carie dentale);
- cambiamento di sede dei microrganismi. Ad esempio *E. coli* che passa dall' intestino alle vie urinarie determinando infezione.

VIE DI DIFFUSIONE DEI MICRORGANISMI:

- Diffusione respiratoria o attraverso la saliva: non facilmente controllabile;
- Diffusione oro- fecale: per contaminazione degli alimenti attraverso materiale fecale. Controllabile attraverso misure di salute pubblica.
- Diffusione venerea: difficile da controllare poiché sono coinvolti fattori sociali.
- Morso d' artropode: malaria, tifo
- Serbatoio di vertebrati: brucellosi, rabbia
- Larva di Trematode: *Paragonimus*
- Larva di Nematode;
- Morsi, graffi: rabbia, malattia da graffio del gatto
- Contatto: funghi dermatiti

Abbiamo detto che il commensalismo è la forma più comune di simbiosi. Analizziamo adesso alcuni microbioti.

MICROBIOTA INTESTINALE RESIDENTE

Il distretto intestinale è quello maggiormente popolato da batteri. La composizione varia qualitativamente e quantitativamente in base al distretto. Nello stomaco la popolazione batterica è scarsa a causa dell' ambiente acido, aumenta in ambiente non acido, nel tenue, dove prevalgono gli anaerobi rispetto agli aerobi e infine nel distretto terminale aumenta il numero di batteri, soprattutto anaerobi.

MICROBIOTA VAGINALE RESIDENTE

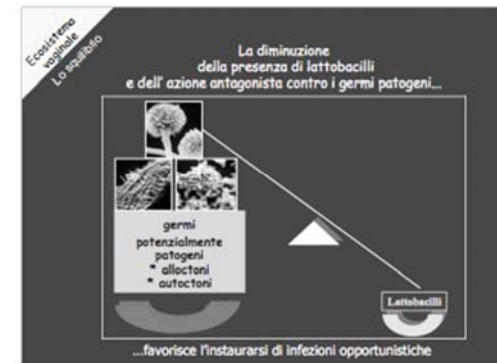
La vagina in età fertile è colonizzata da Lattobacilli che hanno un effetto protettivo attraverso la produzione di acido lattico. Questo determina un abbassamento del PH che non si traduce solo in un effetto protettivo nei confronti di altri batteri poiché modificando il PH vaginale si neutralizza anche

il PH del liquido seminale facilitando così la fecondazione che non si avrebbe in ambiente basico.

L'azione protettiva dei Lattobacilli si esplica attraverso 3 meccanismi:

- Inibizione dell'adesione dei patogeni

Si esplica in maniera specifica attraverso il legame a specifici recettori sulle cellule epiteliali e in maniera aspecifica attraverso forze elettrostatiche esercitate a livello delle cellule epiteliali della mucosa vaginale. Impediscono così ai microrganismi patogeni di trovare i siti di legame e aderire alla mucosa vaginale.



Ulteriore meccanismo che impedisce l'adesione cellulare dei lattobacilli è il legame alla fibronectina del fluido vaginale e la secrezione di biosurfattante.

- Inibizione della moltiplicazione dei patogeni

I Lattobacilli interagiscono con vari ceppi di microrganismi e rilasciano APF, fattore che favorisce la co-aggregazione di lattobacilli e patogeni.

- Inibizione della crescita dei patogeni attraverso la sintesi di sostanze che agiscono come fattori di difesa contro l'insorgenza di infezioni:

- L'acido lattico abbassa il PH
- Il perossido di idrogeno ha effetto battericida su alcuni ceppi
- Le batteriocine hanno proprietà antibiotiche
- Inoltre determinano competizione per le fonti nutrizionali attraverso la privazione di arginina.

La diminuzione della presenza di lattobacilli e dell'azione di antagonisti contro germi patogeni determina una condizione di dismicrobismo.

PROGRESSIONE DELL' INTERAZIONE

Quando un microrganismo viene a contatto con la mucosa senza moltiplicarsi si ha la contaminazione .

Nel momento in cui si moltiplica nel sito dell' ospite si ha la colonizzazione.

Se c'è un meccanismo di difesa da parte dell' ospite parliamo di infezione.

INFEZIONE significa equilibrio tra i poteri patogeni di offesa del microrganismo e i poteri di difesa dell' ospite. Se prevalgono i poteri offensivi del batterio per l' elevata carica o per l' elevato potenziale di patogenicità si parla di MALATTIA.

MECCANISMO DELL' AZIONE PATOGENA

La PATOGENICITA' è la capacità di un microrganismo di indurre malattia. Si esprime usando come unità biologica la Dose Infettante 50% (ID 50): numero di microrganismi necessario per infettare il 50% degli animali ad essa esposti.

La VIRULENZA è il grado di patogenicità. Per misurarla usiamo come unità biologica la DOSE MINIMA LETALE 50% (DML 50) , cioè la dose di una sostanza, somministrata una volta sola, in grado di uccidere il 50% di una popolazione di cavie.

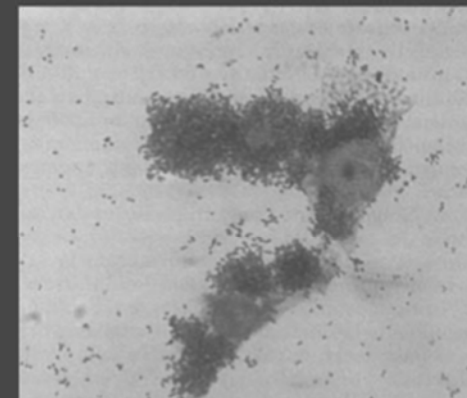
L' INVASIVITA' é la capacità di moltiplicazione in vivo.

I FATTORI DI VIRULENZA BATTERICA si dividono in 5 gruppi:

Fattori di virulenza batterica

ADESINE	Consentono il legame di un microrganismo ai tessuti dell'ospite
IMPEDINE	Permettono al microrganismo di evadere uno o più meccanismi di difesa dell'ospite
INVASINE	Rendono il microrganismo capace di invadere cellule o tessuti dell'ospite
AGGRESSINE	Causano danno diretto all'ospite (enzimi, esotossine)
MODULINE	Provocano danni indiretti all'ospite modulando la rete delle citochine; es. LPS (lipopolisaccaride), porine, LTA (acido lipoteicoico), TA (acido teicoico), peptidoglicano, etc.

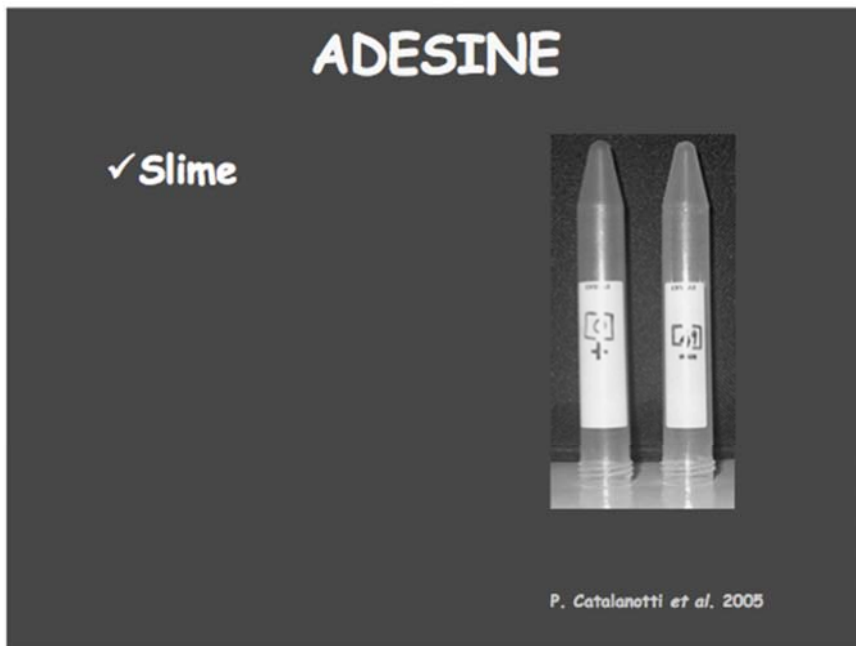
Aderenza di *E. coli* a cellule HeLa



ADESIONE

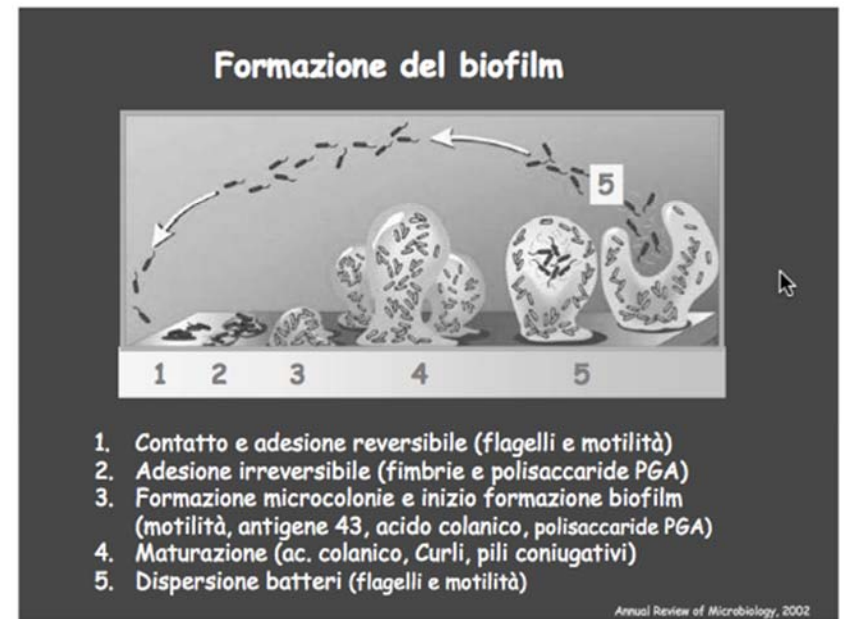
Le prime adesine aspecifiche sono le fimbrie, filamenti spessi che consentono l'adesione del batterio a residui proteici o polisaccaridi presenti sulla membrana dell'ospite. L'aderenza del batterio si studia al microscopio ottico usando dei sistemi cellulari sperimentali di cellule Hela, cellule tumorali di origine epiteliale che si possono coltivare per parecchie generazioni conservando le caratteristiche della linea. Se si infettano queste cellule con una popolazione batterica, i batteri aderiscono alla linea cellulare come si vede nell'immagine sovrastante.

Un'altra adesiva importante è lo slime che riveste la superficie e consente la formazione del biofilm.



Nell'immagine si vede che il ceppo (+) sulla sinistra ha prodotto lo slime ed ha aderito alla parete dando colorazione alla provetta.

Ricordiamo brevemente le varie fasi che portano i batteri alla formazione di biofilm:



IMPEDINE: Permettono al microrganismo di evadere uno o più meccanismi di difesa dell'ospite.

Qual è il principale meccanismo di difesa specifico? La fagocitosi.

Tra le impedine ricordiamo la capsula, lo slime (che è anche un'impedina) e le coagulasi, gruppi di enzimi prodotti da vari microrganismi patogeni capaci di coagulare il plasma sanguigno formando coaguli di fibrina che circondano i focolai microbici proteggendoli dai meccanismi antinfettivi dell'ospite.

INVASINE: Consentono al batterio di invadere cellule e tessuti dell'ospite.

INVASINE

- ✓ **Ialuronidasi**
idrolizza l'acido ialuronico
- ✓ **Proteasi**
- ✓ **Neuraminidasi**
in *S. pneumoniae* attacca le glicoproteine e i glicolipidi delle membrane
- ✓ **Chinasi**
la streptochinasi lisa i coaguli di sangue
- ✓ **Emolisine**

Nella diapositiva sono riportati alcuni esempi di invasive .

AGGRESSINE: Causano danno diretto all'ospite. Si tratta di esotossine tipiche ma non specifiche dei gram+:

- Tossine citolitiche: hanno come bersaglio della loro azione la membrana cellulare di cui modificano la struttura;
- Tossine pantrope: agiscono su tutti gli organi;
- Entrotossine: agiscono solo su alcuni organi;
- Tossine neurotrope: agiscono a livello del sistema nervoso centrale e periferico.

MODULINE: azione di danno indiretto sull'ospite.

Il Lipopolisaccaride è l' endotossina dei gran negativi. Perché è un fattore di virulenza?

- Attiva il complemento inducendo la risposta infiammatoria
- Induce un' azione diretta producendo TNF e altri mediatori e determina la lisi del coagulo di fibrina, ipotensione e coagulazione intravasale indisseminata.

Le porine sono costituenti della parte dei gram negativi.

Effetti biologici delle porine

- rilascio di citochine infiammatorie da linfomonociti
- rilascio di PAF da PMN, cellule mesangiali e HUVEC
- inibizione dell'attività immunitaria innata
- attivazione del complemento
- effetto procoagulante su trombina, fibrinogeno o su entrambi

Altri esempi di modulino sono il peptidoglicano e l'acido lipoteicoico, costituenti della parete cellulare dei gram positivi che determinano attivazione del complemento e liberazione di IL-1 e TNF α .

