

Patologie infettive

Patologie infettive, tratteremo quindi le patologie correlate a patogeni, vediamo un po' quali sono:

- Prioni → kreuzfeld-jacob → mucca pazza
- Virus
- Batteri
- Funghi → candidosi vaginali
- Protozoi → malattia di Chagas
- Elminti → tenie

Vediamo più nel dettaglio questi patogeni:

Prioni: i prioni sono un esempio di patologia (encefalite spongiforme) da male assemblamento di una proteina e che, a cascata, provoca il male assemblamento di altre. Quindi avremo una sorta di effetto cascata, che indurrà un'alterazione della struttura ad alpha elica della proteina ad una a beta foglietto, a sua volta tossica, e si propagherà ad altre cellule.

È una malattia con grave aggressività dovuta ad una mutazione di un gene. Infatti, la proteina malformata fornisce una resistenza alle proteasi. Questa a sua volta induce il malripiegamento di altre proteine, a loro volta resistenti alle proteasi.

Il meccanismo è biochimico in quanto delle malformazioni inducono altre malformazioni delle proteine rendendole resistenti alle proteasi. La frequenza di questa patologia è limitata.

Virus: hanno una peculiarità molto importante da ricordare; essi sono parassiti obbligati della cellula, ergo la loro sopravvivenza dipende dai meccanismi biosintetici della cellula. Saranno quindi armati di apposite molecole, che, interagendo con altre a livello della membrana cellulare, ne permetteranno l'ingresso e successivamente la moltiplicazione. Esempi di infezione virale possono essere HIV e HCV, che utilizzano glicoproteine specifiche (gp120) per legarsi a proteine di membrana e penetrare nella cellula. I virus possono anche essere distinti e classificati in funzione della presenza o meno del pericapside, si riconoscono virus nudi (privi di pericapside) e virus con pericapside, ma anche della tipologia di genoma (RNA o DNA).

Le molecole necessarie per il loro ingresso (che avviene a livello di mucose, o per trasfusioni o droghe) nelle cellule verranno riconosciute dal SI, il quale produrrà anticorpi specifici che a loro volta le neutralizzano, impedendone di fatto l'ingresso. I virus possono avere un tropismo cellulare specifico, quindi preferire una determinata cellula (HIV), oppure un tropismo per determinati organi (tropismo d'organo, HBV), o anche per un determinata specie e ospite.

Alcuni virus possono generare dei corpi di inclusione caratteristici che possono essere osservati tramite microscopio a luce trasmessa, per esempio citomegalovirus (CMV), che induce formazioni di nucleoni e un citoplasma spongiforme.

In diagnostica, oggi come oggi, si preferisce utilizzare tecniche come la PCR per amplificare il genoma dei virus, anche se si continua comunque a usare tecniche più vecchie (vetrino, colorazioni)

Un altro esempio importante è l'epatite B, che può indurre infezioni croniche a livello del fegato. Al microscopio il citoplasma apparirà granulare e si avrà un accumulo di HBsAg sulla superficie della cellula, che indurrà a sua volta l'attivazione di linfociti T citotossici.

I virus si adattano molto bene agli ospiti e si adattano ai vari tipi di mucosa: (fotografia)

- Rhinovirus
- Adenovirus
- Rotavirus
- Epatiti
- Rosolia, herpes
- Citomegalovirus, papilloma

- Zika virus
- Polio virus

Batteri: sono organismi procarioti e possono essere gram + o - a seconda del tipo di battere che presentano. I primi presentano una parete più spessa, i secondi hanno uno spessore minore della parete e presentano membrana esterna. Conoscere la composizione della parete è fondamentale anche per capire i meccanismi alla base dell'azione patogena del batterio.

Possono essere classificati in base alla forma, alla colorazione, al tipo di metabolismo che hanno. Tutti i terreni che esistono vanno bene per coltivare la maggior parte dei batteri, ma alcuni di essi non sono coltivabili e in questi casi ci aiuta la biologia molecolare. Per esempio nel microbioma sono incluse delle specie batteriche non coltivabili e in cui la vecchia microbiologia deve fare uso di queste tecniche più moderne. In ospedali di terzo livello potrò usare dei tools molto più avanzati, cosa che viene meno negli ospedali di primo livello dove userò i vecchi terreni selettivi o di arricchimento;

I batteri li possiamo trovare sia in sede intracellulare sia in sede extracellulare.

Intracellulare : micobatterio (tubercolosi, lebbra), rickettsia. Il batterio può usare i meccanismi di sintesi cellulare per sopravvivere.

Conoscere nel dettaglio la struttura e la composizione di alcune componenti batteriche è quindi fondamentale per capire come il microrganismo può creare danno a livello cellulare e quindi come suddetto la patologia.

Citeremo:

- Aureus
- Pyogenes
- Coli
- Pseudomonas
- Clostridium
- Antrace e borrelia (zoonosi)
- Treponema pallidum
- Tuberculosis
- Actinomiceti
- Haemophilus influenzae
- Infezioni enteriche

Funghi : presentano pareti cellulari spesse, contenenti carboidrati complessi, come chitine e glicoproteine mannosilate. Quest'ultima caratteristica è molto importante, perché sono riconosciute a livello del sistema immunitario innato (MBP).

Possiamo osservarli al microscopio tramite l'utilizzo di appositi coloranti specifici per la loro composizione (chitina e beta glucani) di superficie.

In questa classe di microrganismi includiamo lieviti e muffe:

- **Lieviti:** sono tondeggianti e ovali; di solito si riproducono per gemmazione. In alcuni casi (candida albicans) si possono produrre delle gemme che non si distaccano e si allungano formando delle catene di cellule dette **pseudoife**.
- **Muffe:** sono costituite da filamenti cordoniformi dette ife. Possono produrre anche delle cellule tondeggianti dette **conidi** che si diffondono per via aerea.

Possono provocare diverse patologie:

I funghi che causano infezioni superficiali sono chiamati **dermatofiti**. Questi colonizzano la cute, possono penetrare nel sottocutaneo e provocare ascessi e granulomi, ma possono dare anche infezioni croniche che chiameremo **micetoma**. Ci sono casi di infezioni croniche da candida (per esempio i lavoratori agricoli delle canne da zucchero) che provocano formazione di granulomi.

Queste infezioni possono essere anche profonde e provocare problemi molto più seri, ma questo succede prevalentemente nei soggetti immunodepressi.

I funghi possono essere **endemici**: sono molto aggressivi e risiedono in determinate regioni geografiche, oppure **opportunisti**: funghi ubiquitari che colonizzano individui generalmente immunocompromessi (se abbiamo immunodeficienza questi possono infettarci molto velocemente e provocare danni molto seri, come candidosi orale, della pelle, vaginale, penile). *Si tratta di malattie molto diffuse.

Protozoi: costituiscono una delle maggiori cause di morte nei paesi in via di sviluppo (malaria). Hanno molto impatto in questi contesti e possono essere endemici.

Esempi di questi microrganismi sono:

- Leishmania plasmodio,
- Trichomonas vaginalis,
- Entamoeba histolitica (protozoo intestinale che provoca sanguinamento).

I protozoi possono essere trasmessi attraverso animali o parassiti.

Toxoplasma: provoca un'infezione detta toxoplasmosi, provocata da toxoplasma gondii (parassita intracellulare). Il contagio avviene tramite contatto con le cisti espulse attraverso le feci dei gatti (a patto che siano infetti). Si tratta di una patologia che comporta la comparsa di cisti in molti organi: a seconda dell'organo che andrà ad aggredire, il paziente svilupperà sintomi più o meno gravi. Se, ad esempio, colpisce il sistema nervoso, il paziente presenterà sintomi molto gravi, come:

- encefalite,
- deficit neurologici,
- coma,
- convulsioni,
- febbre

Molto gravi sono anche i casi di toxoplasmosi durante la gravidanza, che possono provocare difetti congeniti così come l'aborto.

Malattia di Chagas: è dovuta ad un parassita intracellulare che causa la malattia. Generalmente questi parassiti sono trasmessi tra gli animali e agli umani dalle triatomine, insetti che trasmettono l'infezione tramite le feci, anche se non è da sottovalutare la possibilità di contrarre la malattia in seguito all'ingestione di cibi infettati dal parassita. Nella sede di ingresso si può avere anche la formazione di noduli eritematosi transitori (chagoma) e può provocare la morte (soprattutto in paesi in via di sviluppo) per la comparsa di gravi sintomi cardiologici, dovuti all'invasione del parassita delle cellule del miocardio.(aritmie cardiache)

Elminti: i cicli vitali di questi parassiti sono molto complessi. Questi si possono riprodurre sia per via sessuale sia per via asessuale nell'ospite.

Aascaris lumbricoide: in ospedali di terzo livello può essere curato in maniera abbastanza semplice con la somministrazione di un vermifugo, di solito provoca occlusione intestinale.

Le tenie sono platelminti, quindi vermi piatti, sono caratterizzate da metameri: ogni metamero è in grado di produrre uova. La più pericolosa è l'Echinococco, che ha degli uncini sulla sua testa; sono in grado di aggrapparsi e peduncolarsi agli organi molli (come polmoni, raramente il cuore, fegato, intestino, pancreas, cervello) e creare masse che devono essere poi risolte chirurgicamente. In Italia era molto diffuso tra i pastori di pecore o capre.

Ci sono tre gruppi di elminti:

- **Nematodi:** vermi circolari;
- **Cestodi:** vermi piatti, formati da testa e metameri; la tenia, ad esempio, ci “ruba” nutrienti. Un altro esempio è l'Echinococco, pericoloso perché può produrre delle sfere peduncolate che causano ingombro sterico e, se si aprono, rischio di sepsi;
- **Trematodi:** che sono a forma di foglia, ne è un esempio la Fasciola Epatica, che ha come ospite intermedio una chiocciolina che depone le uova sul crescione, da cui possiamo prenderlo noi.

Ricordiamo lo Schistosoma Haematobium (trematode), che ha uova peduncolate che graffiano le pareti dei vasi e dell'uretere, dando ematuria (ce ne sono altre forme che hanno tropismo dell'occhio e causano cecità) e la Trichinella Spiralis (nematode) che si incista a livello dei muscoli.

Ectoparassiti

Sono insetti o aracnidi che si attaccano grazie al loro apparato buccale al nostro organismo, da cui acquisiamo Borrelie, Morbo di Lyme ecc. È il caso dei pidocchi. In patologia bisogna anche preoccuparsi di questi patogeni, non sono tutti legati solo a paesi tropicali. È necessario conoscere tutti i patogeni propagati da zanzare, in quanto arriveranno anche da noi con il cambiamento climatico.

Microbiota

È l'insieme di tutto ciò che è commensale, che da buono può diventare cattivo a seconda di condizioni, dieta e caratteristiche dell'ospite, che non è necessariamente immunodepresso. Il microbiota è uno dei problemi dei pazienti affetti da morbo di Crohn, assieme al fattore genetico.

Identificare i batteri è facile: abbiamo l'RNA ribosomiale che è specie-specifico, quindi sequenziandolo conosco la specie del batterio. L'analisi del microbiota va integrata con il resto delle informazioni, anche sulla quantità delle specie: ad esempio, devo sapere qual è la quantità minima di componenti “cattive” che corrisponde ad un determinato fenotipo.

Usiamo il termine **disbiosi** quando abbiamo alterazioni di flora ad esempio a livello vaginale: rendono la mucosa più aggredibile da patogeni come l'HPV. Invece una disbiosi intestinale ci renderà più prone ad infezioni batteriche che possono peggiorare il quadro di un paziente con Morbo di Crohn. Alcune aziende producono dei kit per conoscere il microbiota: la tecnologia non è più un problema.

Nel caso di un tumore, esso tenta di sfuggire al sistema immune, si assumono chemioterapici e antibiotici. L'eccessivo uso di antibiotici, al di là delle farmacoresistenze, rovina la flora batterica permettendo ai “bad guys” di aumentare numericamente e creare una disbiosi.

Il microbiota potrebbe essere legato al tasso di mortalità di individui che seguono lo stesso trattamento chemioterapico?

Sono in corso trials molto interessanti: mentre in un Morbo di Crohn è evidente il ruolo di una disbiosi che altera la permeabilità della mucosa, nel caso dei tumori il legame con il microbiota è più complesso. Nei tumori del colon retto c'è un'associazione con il microbiota locale: se l'individuo metastatizza, si è notata maggior frequenza di questi patogeni; se io tratto con un antibiotico specifico il paziente, diminuisco lo sviluppo del tumore.

Inoltre, i protobatteri producono enzimi che degradano agenti antineoplastici, quindi in condizioni normali sono buoni, in queste condizioni sono “cattivi”: possono contribuire alla crescita tumorale.

Il microbiota intestinale è stato studiato nel caso di immunoterapia contro i tumori: normalmente si usano due farmaci, cioè gli anti-PD1 o anti-CTL4 (elementi dell'apoptosi). Si è cercato di capire se i batteri abbiano qualche ruolo importante nel trapianto di cellule staminali emopoietiche: si è visto che l'*Eubacterium Limosum* riduce la probabilità di un declino immunologico. Una terapia antibiotica potrebbe in qualche modo funzionare da adiuvante in oncologia (si parla di trial clinici, non di protocolli oncologici: non sappiamo quanto sia impattante). Si è già visto invece che Vancomicina e Metranidazolo (trattamento per le vaginiti ricorrenti) o altri antibiotici da un lato diminuiscono l'infezione batterica ma dall'altro eliminano le specie commensali: utilizzare un determinato antibiotico su un paziente per eradicare un patogeno grave ha il suo prezzo, cioè cambiare il microbiota, quindi creare una disbiosi. Come posso limitare questo danno? Somministrando probiotici. L'industria dei probiotici è molto attenta a queste cose: stanno investendo molto nel ripristino del microbiota in caso di disbiosi.

Quando usare gli antibiotici?

- In caso di tumore primario: si può utilizzare per eliminare i “bad guys” legati all'osservazione delle metastasi.
- Accoppiati all'immunoterapia (anti-PD1): si è visto che alcuni individui con disbiosi rispondevano peggio all'immunoterapia. Esiste il trapianto di microbiota, attraverso delle pillole di feci di topi avatar: si è visto anche che trapiantando il microbiota di un topo magro in un topo obeso favorisco il suo dimagrimento, così come trapiantando il microbiota posso aumentare le possibilità di rispondere all'immunoterapia. L'uso sbagliato di antibiotici potrebbe portare i pazienti eubiotici ad una condizione di disbiosi e di non-responder che potremmo resettare attraverso il trapianto di feci.

Non si può spiegare tutta la patologia attraverso il microbiota, ma è un piccolo pezzo che magari entrerà nella routine internistica: le patologie dell'apparato digerente sono le più prone a questo tipo di informazioni. Potremmo aver bisogno di consultare dei database sul microbiota. Ricordiamo che il problema della disbiosi non è la presenza di specie pericolose, ma è la loro quantità.

Correlazione con tumori del colon retto:

- *Escherichia coli*;
- *Bacterioides fragilis* (→ attivazione di vie di segnale per la proliferazione cellulare e danno del DNA).

Ruolo della dieta

Un determinato tipo di nutrizione aiuta a prevenire le disbiosi (ad esempio, una dieta ricca di fibre); ancora una volta non è il fattore che permetterà di evitare il tumore, ma a lungo andare la tipologia di dieta sicuramente aiuta. Veronesi era vegetariano perché riteneva che una dieta ricca di fibre potesse prevenire i tumori.

La disbiosi si accoppia alla risposta dell'ospite a livello del colon retto: aumenta la permeabilità, può concorrere a causare infiammazione cronica, può essere collegato alla proliferazione e al tumore del colon retto.

Le disbiosi possono causare una sorta di status infiammatorio cronico che può avere a che fare con i rigetti di trapianto.

In un paziente oncologico, tratto il tumore con chemioterapia e radiazioni, faccio chemioablazione e di conseguenza avrò neutropenia; posso somministrare antibiotici per prevenire infezioni opportunistiche. La chemioterapia può provocare mucositi o infezioni (per esempio da *Clostridium difficile*): somministro antibiotici e alla fine ho una disbiosi. In questo caso non si può fare altro, creiamo la disbiosi perché abbiamo chemioablato il sistema immune di un individuo che se infettato da patogeni necessita di antibiotico. Come possiamo tornare indietro da una disbiosi? Grazie ai probiotici.

Per migliorare il microbiota posso usare gli antibiotici per il minor tempo possibile e in modo efficace (tanto più riconoscono il patogeno, tanto più saranno precisi nel distruggerlo), uso i probiotici, effettuo un trapianto di microbiota, postbiotici e attraverso la dieta rendo la microflora

batterica più diversificata possibile. La disbiosi infatti può essere definita “perdita di variabilità” della composizione della flora batterica, quindi un depauperamento di specie.

Dal microbiota dipende anche il nostro epigenoma: da un’eventuale disbiosi o dal cattivo uso di antibiotici potrà dipendere la composizione della nostra flora batterica e il suo impatto su acetilazione e metilazione del DNA e degli istoni.

Per identificare agenti infettivi ricordiamo in particolare le tecniche molecolari.

Malattie riemergenti o emergenti

Alcuni patogeni, come *Helicobacter Piloni*, vengono diagnosticati da relativamente poco tempo perché prima mancavano le tecnologie per farlo: sono patogeni “nuovi” perché semplicemente abbiamo affinato le capacità diagnostiche. È stato scoperto un nuovo tipo di lebbra, legato al *Mycobacterium Lepae*: è stato identificato grazie al sequenziamento del DNA batterico da biopsie di individui deceduti per lebbra. Sono malattie riemergenti, che compaiono perché abbiamo affinato le tecniche di diagnostica. Ci sono invece nuove patologie, come la SARS, legata al Coronavirus e al salto di specie. Bisogna essere preparati all’acquisizione di geni che conferiscono resistenza o maggiore patogenicità ai batteri, come nel caso di un particolare ceppo di *Escherichia Coli*, che nel 2011 ha infettato molti individui in Germania: questo ceppo aveva un gene per la produzione di una tossina più tossica, acquisito da un batteriofago. Zika è una patologia poco conosciuta che era già presente in Uganda ed è arrivata attraverso vettore (zanzara tigre è la più conosciuta) in Micronesia, dove non ha causato morti ma alcuni casi sporadici di Guillain Barre, una sindrome neurologica; è diventato molto più famoso dal 2015, per i casi di microcefalia dei bambini. Chi si occuperà di medicina di comunità dovrà essere pronto a capire quali sono le misure da adottare per combattere nuove patologie emergenti, favorite da fattori come la globalizzazione e il cambiamento climatico. È importante ricordare anche il bioterrorismo (antrace negli Stati Uniti): ci sono microrganismi che vanno tenuti sotto chiave negli ospedali, perché ci sono patogeni particolarmente pericolosi.

In site injury**Table 9.6 Routes of Microbial Infection**

Site	Major Local Defense(s)	Basis for Failure of Local Defense	Pathogen/Disease (Examples)
Skin	Epidermal barrier	Mechanical defects (punctures, burns, ulcers) Needle sticks Arthropod and animal bites Direct penetration	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> HIV, hepatitis viruses Yellow fever, plague, Lyme disease, malaria, rabies, Zika virus <i>Schistosoma</i>
Gastrointestinal tract	Epithelial barrier Acidic secretions Bile and pancreatic enzymes Normal protective flora	Attachment and local proliferation of microbes Attachment and local invasion of microbes Uptake through M cells Acid-resistant cysts and eggs Resistant microbial external coats Broad-spectrum antibiotic use	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Giardia</i> <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> Poliovirus, certain pathogenic bacteria Many protozoa and helminths Hepatitis A, Rotavirus, Norovirus <i>Clostridium difficile</i>
Respiratory tract	Mucociliary clearance Resident alveolar macrophages	Attachment and local proliferation of microbes Ciliary paralysis by toxins Resistance to killing by phagocytes	Influenza viruses <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> <i>M. tuberculosis</i>
Urogenital tract	Urination Normal vaginal flora Intact epidermal/epithelial barrier	Obstruction, microbial attachment, and local proliferation Antibiotic use Microbial attachment and local proliferation Direct infection/local invasion Local trauma	<i>E. coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Herpes</i> viruses, Zika virus, <i>Treponema pallidum</i> Various sexually transmitted diseases (e.g., human papilloma virus)

Di seguito viene riportato quanto detto dal prof, di fatto ha letto la tabella sopra riportata.

- Pelle: possono esserci punture, effetti meccanici, morsi di animali, penetrazione diretta per esempio schistosoma.
- Tratto gastrointestinale: secrezioni acide, bile, enzimi pancreatici, per esempio clostridium difficile (disbiosi).

Per controbattere un patogeno ci interessa sapere: come è fatto un batterio, come viene riconosciuto dall'ospite e qual è la via di ingresso.

- Tratto respiratorio: non funziona bene il sistema muco ciliare (virus dell'influenza), macrofagi residenti alveolari (m.tuberculosis).
- Tratto urogenitale: ostruzione delle vie urinarie, E.Coli, la cistite che vediamo più frequentemente nelle donne e nei vecchi o per esempio l'uso di antibiotici modifica la flora vaginale provocando candida.
- Attacco microbico all'epidermide e proliferazione locale: es Neisseria Gonhorrea, infezione diretta: Zika, trauma, malattie sessualmente trasmissibile

Attori coinvolti: infezione, mucose, spread in cellule infiammatorie quindi patogeni intracellulari come mycobacterium tuberculosis che inganna il sistema immune e usa la capacità di fagocitosi per riprodursi e infettare altre cellule. Lo spread può avvenire in pochi casi: varicella, Zoster, rabbia usano il decorso dei nervi, altre vie di diffusione sono vasi linfatici, torrente sanguigno. Gli organi bersaglio sono: fegato, ghiandole salivari, cuore, cervello. Sappiamo come entrano, come si muovono, per preparare le armi per difenderci ovviamente dobbiamo conoscere il decorso e il cammino di questi patogeni.

Modi di ingresso

Tutti i batteri extracellulari, funghi, elminti ecc secernono enzimi litici, distruggono i tessuti ed entrano nella cellula. Lo S. Aureus è uno dei tanti: esso secerne **ialuronidasi**, verrà persa quindi matrice extracellulare così che esso possa entrare nei vasi oppure andare agli organi linfatici, può

proprio viaggiare da un ascesso fino ai linfonodi. Quindi usano torrente sanguigno e linfa e ci sopravvivono. Alcuni virus passano di cellula in cellula per replicazione all'interno delle cellule.

Cosa mi interessa sapere per valutare l'infezione? Viremia/batteriemia e come reagisce il sistema immunitario (se c'è o meno una deplezione del sistema immunitario). Essendo che i patogeni vengono trasportati, è possibile che agiscano lontano dal sito di ingresso (pensiamo all'herpes), ad esempio la varicella entra attraverso le vie aeree e la prima cosa che vediamo è il rash cutaneo, quindi viaggia.

Domanda: mentre ci si lava i denti, possono entrare nel circolo sanguigno? Sì, il passaggio dello spazzolino può causare ciò.

Schistosoma mansoni penetra nella pelle (sono larve uncinati che si ancorano) e poi si localizza a livello di vasi sanguigni, sistema portale e mesenterico. Usando il torrente sanguigno arrivano alla vescica causando cistiti. Ci sono pazienti con schistosomiasi da **schistosoma hematobium** con perdite ematiche importanti.

Trasmissione di microbi

Dipende da quanto il microbo resiste nella polvere, nel cibo, nell'acqua; spore batteriche, cisti di protozoi e uova di elminti possono sopravvivere in un ambiente così. Nel caso dell'HIV il virus ha una vita breve a temperatura ambiente.

Domanda: Come fa un virus a perdere la sua funzionalità? Cambiano due cose, primo non ha la cellula ospite, secondo la temperatura (virus si distrugge). Le vie di trasmissione sono:

- Pelle desquamata: tutti i dermatofiti, s.aureus
- Secrezioni orali/ghiandole salivari: CMV
- Secrezioni respiratorie (goccioline di flug, muco)
- Feci, si riferiscono a patogeni che si replicano nell'epitelio dell'intestino: shigella, rotavirus
- Sangue: HIV, epatite C. Negli anni 80 era frequente l'uso di scambi di siringhe e questo favoriva la trasmissione dell'epatite, sono cambiati col tempo i metodi di assunzione, l'età dei pazienti e i tempi di sopravvivenza sono diminuiti in modo drammatico
- Urine: lo schistosoma hematobium esce tramite le urine
- Tratto genitale, la trasmissione delle malattie sessualmente trasmissibili è asintomatica, quindi è facile infettare altre persone. Si passa la barriera materno fetale placentare, la placenta ha straordinarie difese, si difende molto, a livello placentare infatti sono espresse proteine dell'immunità innata. Tra le varie difese **HLA-G** per esempio fa da modulatore dell'immunità della madre vs il feto, diminuisce l'ingresso dei natural killer. Questo impedisce una trasmissione verticale.

Come un microrganismo causa la malattia?

- Il patogeno può entrare nelle cellule e ucciderle, è un patogeno che non sarà bravissimo a diffondere perché distrugge immediatamente la cellula infettata, è **autolimitante** (ebola ad esempio, chi viene infettato muore in tempi rapidi).
- Produzione di tossine che uccidono cellule anche a distanza
- Rilascio di enzimi litici che degradano o tessuti o danneggiano i vasi sanguigni causando necrosi ischemica
- Causano una reazione, come nell'epatite, contro il virus che non è citopatico ma sta dentro una cellula, quindi causando una distruzione della cellula e di conseguenza danno al nostro tessuto.¹

Meccanismi di danno virale

Entrano, si replicano e sfruttano recettori, ad esempio gp120 di HIV si lega a **CD4** dei linfociti T, ai recettori per le chemochine **CXCR4** e al **CCR5**. Il virus ha un tropismo per determinate cellule, questo tropismo dipende da fattori di trascrizione specifici di un determinato tipo cellulare, **JC**

¹ "possono indurre le risposte immunitarie dell'ospite, che per quanto dirette contro l'agente invasore, causano ulteriore danno tissutale. Le risposte difensive dell'ospite sono un'arma a doppio taglio: necessarie per combattere l'infezione, ma allo stesso tempo possono contribuire al danno tissutale", Robbins

virus replica solo nella oligodendroglia del SNC perché le sequenze promoter ed enhancer dei geni virali sono attive soltanto in queste cellule. Oppure possono sfruttare caratteristiche fisiche di tessuti, es l'enterovirus si replica nell'intestino perché può resistere all'inattivazione da parte di acidi, bile ed enzimi digestivi. I rhinovirus sfruttano la temperatura, infettano le alte vie respiratorie perché qua la temperatura è leggermente minore e quindi si replicano bene. I virus uccidono o danneggiano la cellula in vari modi:

- Il virus può avere un effetto direttamente citopatico bloccando la sintesi delle proteine dell'ospite (es poliovirus) o inattiva il capping, l'HSV inibisce la sintesi di DNA cellulare e mRNA, lo usiamo quando facciamo i farmaci, l'acyclovir inibisce la DNA polimerasi del virus e il virus inibisce la nostra machinery trascrizionale e traduzionale.
- Le proteine virali presentate dalle cellule presentatrici l'antigene o presenti libere sono riconosciute dal sistema immunitario e si scatenerà una reazione immunologica, nell'epatite B le cellule infettate scateneranno una risposta CTL (= linfociti T citotossici) che distruggerà le cellule, il fegato, quindi fibrosi.
- Trasformazione delle cellule infettate, HPV ha le proteine **E6, E7** trasformanti. Il virus ha bisogno di adottare strategie antiapoptotiche e promuove la divisione cellulare (ne riparleremo parlando di neoplasie, promuovendo la divisione cellulare si crea una

condizione sufficiente per lo sviluppo di un tumore).

Come le proteine virali fanno male alla cellula?

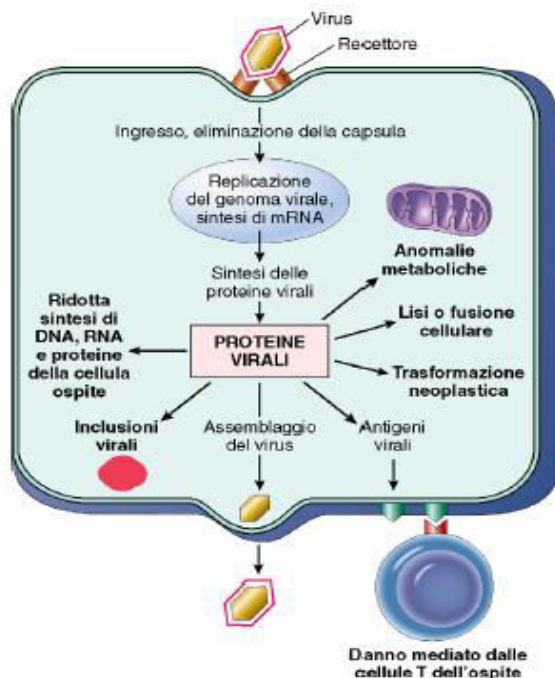
- Distruggono il metabolismo
- Lisano la cellula
- Generano una trasformazione

neoplastica

• Diminuiscono la produzione di acidi nucleici, interferiscono con la trascrizione e traduzione

- Generano inclusioni virali

Il virus esce lisando la cellula oppure presenta antigeni virali che saranno riconosciuti dai T cell receptors generando un danno legato a una super attivazione del SI



Virulenza batterica

Il batterio danneggia i tessuti dell'ospite in dipendenza di quanto è in grado di:

- Aderire alle cellule dell'ospite (extracellulari), i batteri hanno una serie di trucchetti per aderire alle cellule dell'ospite e allo stesso tempo le defensine diminuiscono l'aderenza dei batteri
- Invadere cellule/tessuti
- Buttare fuori tossine, l'**LPS** è una tossina che usiamo per simulare una infezione batterica. Endotossina batterica, è un lipopolisaccaride, componente della membrana esterna dei gram negativi, è usata in laboratorio per simulare una infezione. E' fatta da acidi grassi, lipide A che è quello che si lega a CD14 che è un recettore presente sui leucociti dell'ospite. Induce produzione di citochine, chemochine, quando si vuole scatenare il sistema immune diamo LPS e misuriamo le citochine. Esperimento: voglio sapere se in una determinata patologia un individuo che porta una determinata mutazione che comporta un implemento di una determinata via metabolica, è più o meno pronto a rispondere correttamente a una infezione batterica, do LPS e vado a vedere la situazione infiammatoria.

Domanda: da cosa dipende esattamente l'entità della febbre? LPS attiva l'inflagosoma, in generale la produzione di IL1, IL18 è correlata all'aumento dell'infiammazione inducendo vasodilatazione
Per quanto riguarda la patogenesi batterica:

- Una cosa importante è la generazione di **Biofilm**, sono un trucco che adoperano i batteri per difendersi dal SI; se prendiamo un patogeno delle alte e basse vie respiratorie, può crescere e formare degli ammassi facilmente riconoscibili, se faccio il biofilm, metto un foglio di nylon sulla mucosa, si crea un substrato in cui cresce bene, si diffonde bene ed è difficile da localizzare e distruggere rispetto a un patogeno esterno. Quindi i biofilm che sono formati da muco batterico possono essere limitati da sostanze che distruggono questi muco.
- Molte specie di batteri si autoregolano l'espressione genica aumentando o diminuendo la loro trascrizione a seconda del **quorum sensing**, ovvero di quanti ce ne sono. Noi possiamo avere batteri che crescono nell'ospite limitati, l'ascesso ad esempio, loro non vogliono andare in giro se no il SI li riconosce. Limitano la loro crescita in un determinato punto per scappare al sistema immunitario.

Le endotossine ovviamente potranno causare danni cellulari, esse sono: (NB, sul robbins esse sono indicate come ESOtossine):

- ✓ Enzimi: come **proteasi, ialuronidasi, coagulasi, fibrinolisine** e agiscono sui rispettivi substrati in vitro. Servono al batterio per entrare
- ✓ Tossine A e B: alterano le vie di segnalazione o di regolazione intracellulare. La componente A ha attività enzimatica, la B si lega ai recettori sulla superficie cellulare e serve a mandare la proteina B all'interno della cellula. Proteine A e B sono prodotte da Bacillus Antracis, Vibrio Colerae ecc.²

Domanda: si possono sfruttare le tossine per la produzione di farmaci? Sì, come edema factor e letal factor sono fattori che mediano lo shock settico.

- ✓ Superantigeni: stimolano i linfociti T a una super azione, super rilascio di citochine, quelli di s.pyogenes o s.aureus causano la sindrome da shock settico.
- ✓ Neurotossine: come quelle dei clostridi del tetano e del botulino, inibiscono il rilascio dei neurotrasmettitori con conseguente paralisi. Il dominio A taglia le proteine coinvolte nella secrezione dei neurotrasmettitori e esse agiscono a livello delle giunzioni sinaptiche, quindi bloccano lo stimolo, non sono neurotossiche nel senso di uccisione di neuroni, ma inibiscono le sinapsi e il risultato forse è ancora più drammatico. Tetano e botulino possono causare la morte in quanto si bloccano i muscoli della respirazione.
- ✓ Enterotossine: s.aureus, v.colerae, clostridium difficile, abbiamo o diarrea o vomito

Per quanto riguarda la tossina di Bacillus Anthracis: Abbiamo la beta subunit che si lega al recettore di superficie, è tagliata da una proteasi, avremo tre subunità di A, esse si legano a una specie di rosetta, vengono endocitate, rilasciano edema factor e letal factor (quest'ultimo blocca il signal, quindi provoca morte cellulare).³

Come risponde l'ospite al patogeno?

- ✓ Formazione di granulomi, mycobacterium tuberculosis
- ✓ Infiammazione mediata da T cells, epatite, azione distruttiva dei CTL sulle cellule infettate o superattivazione del SI, ovvero superattivazione dell'inflagosoma quindi infiammazione cronica
- ✓ Immunità umorale, nella glomerulonefrite post streptococcica, anticorpi che si legano agli antigeni dello streptococco formano immunocomplessi che si piantano all'interno del glomerulo.

² Dal Robbins, la subunità attiva A ha funzioni enzimatiche, la subunità di legame B si lega a recettori sulla superficie cellulare e determina lo spostamento della subunità A all'interno del citoplasma. L'effetto di queste tossine dipende dalla specificità di legame del dominio B e delle vie cellulari interessate dal dominio A

³ Il prof qua fa riferimento a una slide sulla tossina

I patogeni causano lo stato di infiammazione cronica (fibrosi), tumori (virus trasformanti).

I virus/batteri sfuggono al SI, cambiano capsida/capsula tramite una polimerasi a bassa fedeltà causando ipermutazione oppure switch di antigeni di superficie (es la borrelia).

Domanda: c'è un motivo del perché sono le capsule ad essere riarrangiate? Il motivo è evolutivo, sono privilegiati determinati siti, per sopravvivere bisogna ingannare il SI. Abbiamo un sacco di peptidi antimicrobici che si legano ai patogeni, alcuni patogeni fanno molecole di superficie che resistono a questi peptidi antimicrobici oppure li downregolano, HPV si difende da una beta defensina 1 prodotta costitutivamente dagli epitelii.

Difesa dell'ospite

L'ospite ricopre i batteri con anticorpi o con complemento (C3b, opsonizzazione...), fanno questo per favorire la fagocitosi, m.tuberculosis attiva la via alternativa del complemento che favorisce l'uptake del batterio da parte dei monociti, in questo modo il batterio raggiunge il monocita dove si replica.

Le defensine formano pori o modulano cellule del SI.

La fagocitosi avviene con cellule specifiche, neutrofili, macrofagi; alcuni patogeni non si fanno fagocitare per esempio dai neutrofili o bloccano la formazione dell'autofagosoma, possono ingannare l'inflagosoma ovvero il sistema immediato di riconoscimento, se voglio stimolare l'inflagosoma butto LPS. Yersinia e Salmonella esprimono proteine che bloccano l'inflagosoma per esempio, se io blocco la caspasi 1, l'inflagosoma funziona, ma produce una proteina che non viene clivata e quindi non c'è attivazione dell'inflagosoma.

L'ospite si difende dai virus producendo interferone, i virus lo combattono, alcuni producono o omologhi di recettori dell'interferone per non farlo secernere o proteine che bloccano il signal libero che sta a valle dei recettori dell'interferone bloccandone la produzione.

RIG, riconosce i virus a RNA, se blocco i recettori di RIG, la cellula non ha tempo di entrare in apoptosi e i virus hanno il tempo di replicarsi.

MHC I vengono bloccati in quanto non entrano in azione i CD8 poichè gli antigeni non vengono presentati ai linfociti. HSV blocca invece MHC II, sono i CD4 a non entrare in azione.

Ogni meccanismo che noi abbiamo per combattere l'ingresso dei patogeni viene sfruttato dai patogeni per bloccarlo e autodifendersi. Ci sono meccanismi di:

Table 9.7 Mechanisms of Anti-genic Variation

Mechanism	Example	
	Agent(s)	Disease
High mutation rate	HIV	AIDS
	Influenza virus	Influenza
Genetic reassortment	Influenza virus	Influenza
	Rotavirus	Diarrhea
Genetic rearrangement (e.g., gene recombination, gene conversion, site-specific inversion)	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Lyme disease
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrhea
	<i>Trypanosoma</i> spp.	African sleeping sickness
	<i>Plasmodium</i> spp.	Malaria
Large diversity of serotypes	Rhinoviruses	Colds
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonia,
		meningitis

- Variazione antigenica (influenza ad es, la infedeltà della RNA polimerasi è elevata e quindi avrò nuovi antigeni)

- Riarrangiamenti genetici
- Ricombinazioni
- Varietà di sierotipi: il nostro SI non riesce a beccarli rapidamente

Vengono poi citati dal prof molto velocemente i seguenti concetti qui

sotto riportati:

Alterazioni citopatiche: policarion (carion=nucleo, ci sono infatti nuclei rotti o multilobati) di morbillo ed herpes

Necrosi tissutale: clostridium perfringens

Infiammazione cronica: schistosoma hematobium nel tratto urinario, c'è fibrosi e tutte le uova calcificate

1 A 45-year-old Bangladeshi woman with atrophic gastritis has sudden onset of severe, profuse, watery diarrhea. Over the next 3 days, she becomes severely dehydrated. On physical examination, she is afebrile, but has poor skin turgor. Laboratory studies of the diarrheal fluid show microscopic flecks of mucus, but no blood and few WBCs. A blood culture is negative. The woman is hospitalized and receives intravenous fluid therapy for 1 week. Which of the following is the most likely diagnosis?

- A Amebiasis
- B Aspergillosis
- C Cholera

4 A 60-year-old man has had persistent bloody diarrhea, abdominal cramps, and fever for the past week. On physical examination, his temperature is 38.1° C. He has mild diffuse abdominal pain. A stool sample is positive for occult blood. Colonoscopy shows marked mucosal erythema with focal ulceration from the rectum to the ascending colon. The ulcers do not penetrate the muscularis propria. A biopsy is performed, and the microscopic appearance of the specimen is shown in the figure. Which of the following infectious organisms is most likely to produce these findings?

Domande finali

nota bene: ricordarsi questa domanda perché c'è nel compito!!

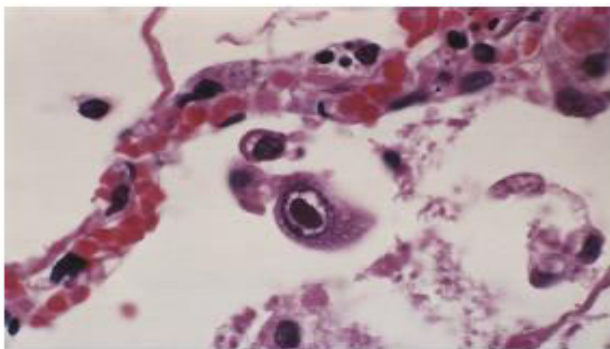
Risposta: colera

opzioni: bacillus cereus, entamoeba histolytica (giusta), giardia lamblia, salmonella enterica, shigella flexneri, vibrio cholerae

12 An 8-year-old girl has developed a mild febrile illness with a sore throat over the past 2 days. On physical examination, her temperature is 38.4° C, and she has a mild pharyngitis. The girl's symptoms subside in 1 week without therapy. Over the next 2 months, she has increasing right-sided facial drooping with inability to close the right eye. Which of the following infectious organisms is most likely to produce these findings?

- A *Cryptococcus neoformans*
- B Cytomegalovirus
- C *Listeria monocytogenes*
- D Poliovirus
- E *Toxoplasma gondii*

commento: essendoci una paralisi devo cercare un microbo che intacca i nervi, ovvero il polio



16 A 31-year-old HIV-positive man has had increasing respiratory difficulty for the past 2 days. On physical examination, crackles are auscultated over all lung fields. A chest radiograph shows bilateral interstitial infiltrates. Laboratory studies show 26,800 copies of HIV-1 RNA/mL. A transbronchial biopsy is performed; the microscopic appearance of the specimen is shown in the figure. Which of the following is the most likely causative organism of his pulmonary disease?

- A Adenovirus
- B Cytomegalovirus
- C Epstein-Barr virus
- D Herpes zoster virus
- E Respiratory syncytial virus

Commento: ovvio che è un virus respiratorio sinciziale ma qua ho alterazione citopatica (se non ci fosse stata l'immagine non sarebbe stato così chiaro rispondere)

21 A 20-year-old woman has had increasing delirium for 2 days and is admitted to the hospital. On physical examination, she has acute pharyngitis with an overlying dirty-white, tough mucosal membrane. Paresthesias with decreased vibratory sensation are present in the extremities. On auscultation, there is an irregular cardiac rhythm. A chest radiograph shows cardiomegaly. A Gram stain of the pharyngeal membrane shows numerous small, gram-positive rods within a fibrinopurulent exudate. Which of the following is the most likely mechanism for development of cardiac disease in this patient?

- A Exotoxin-induced cell injury
- B Granulomatous inflammation
- C Lipopolysaccharide-mediated hypotension
- D Microabscess formation
- E Vasculitis with thrombosis

Commento: risposta corretta è la A, la C no perché è gram positivo. I microascessi non mi spiegano tutto, le vasculiti non mi spiegano la cardiomegalia e la faringite, il formicolio deriva da febbre. E' un caso di difterite.

Il prof specifica che le domande del compito non saranno molto complesse e alcune verranno prese dal test di autovalutazione del Robbins.