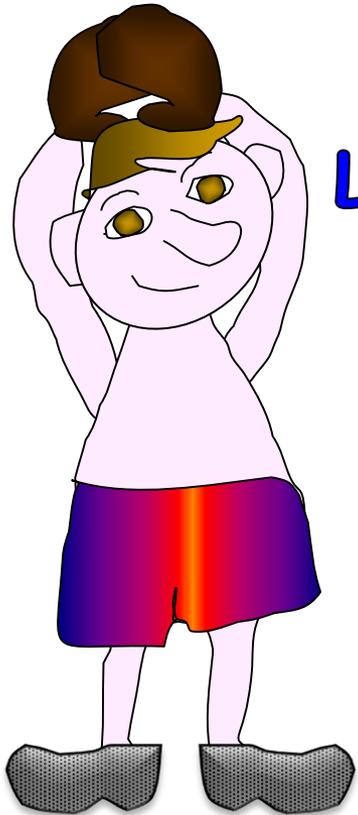
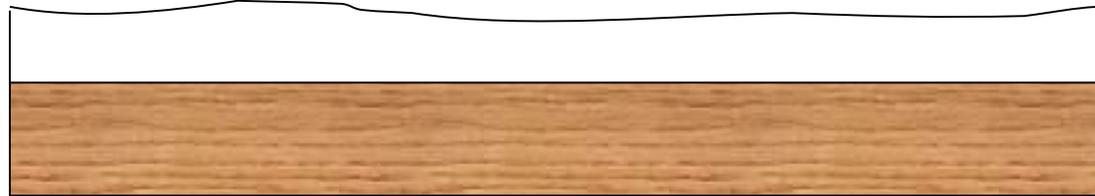
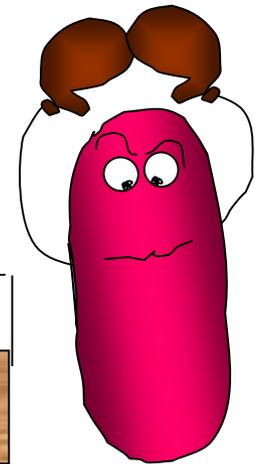


L'interazione ospite-parassita è complessa: non si può prescindere dal considerare entrambi gli organismi coinvolti

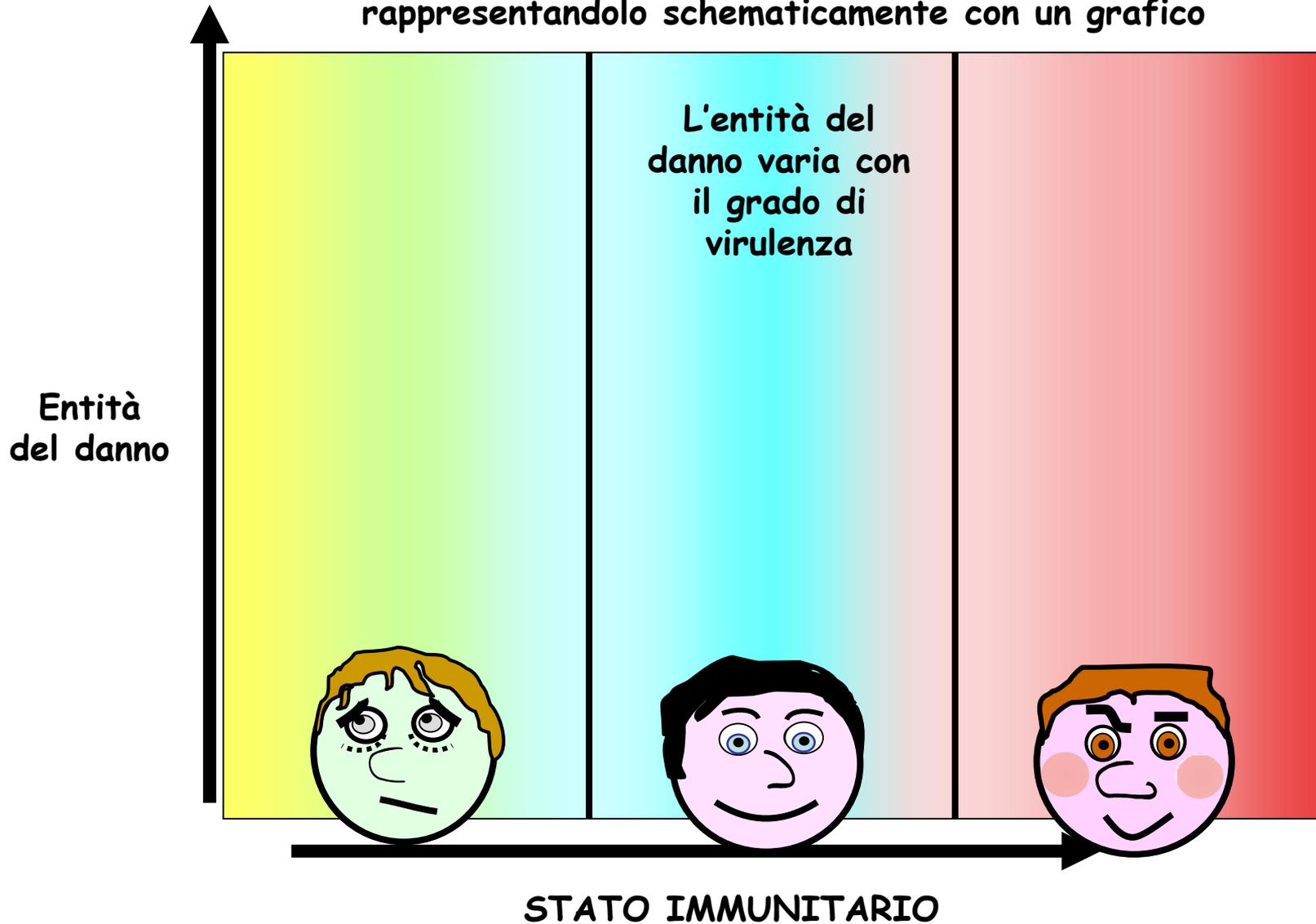


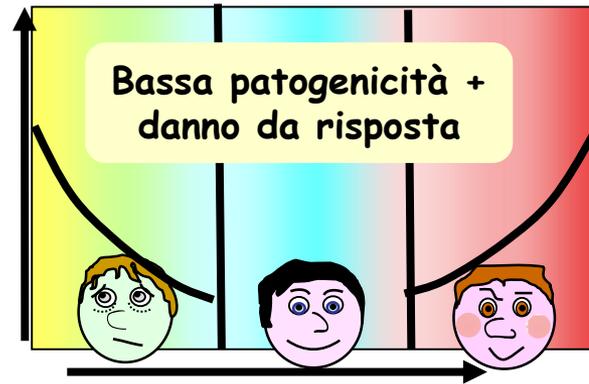
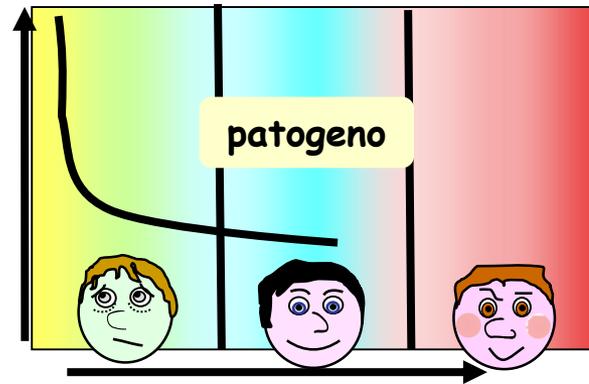
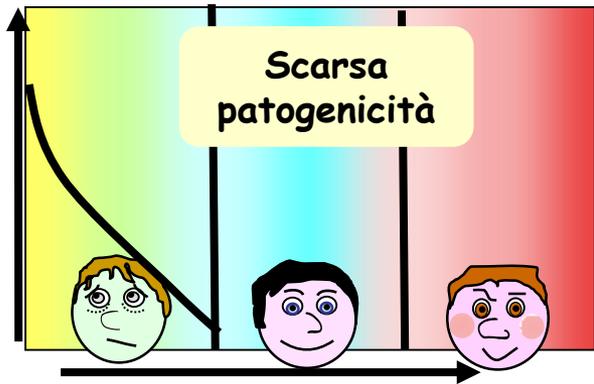
L'UOMO

IL MICROBO



Il potere patogeno si può valutare come danno provocato rappresentandolo schematicamente con un grafico





I microrganismi di classe 1
Es. Legionella pneumophila

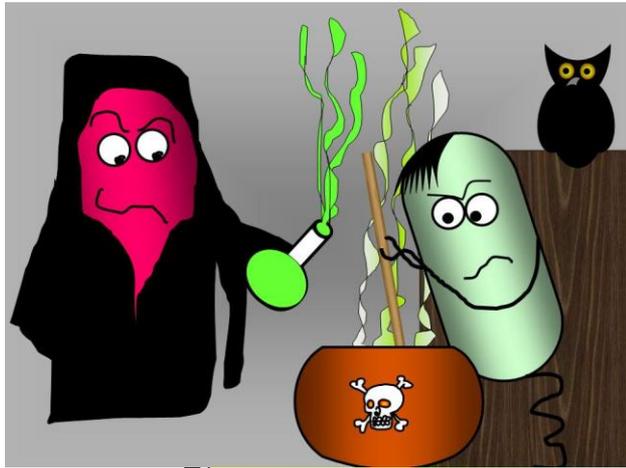
sono di solito considerati
opportunisti o commensali

sono associati a malattie solo in individui
con funzioni immunitarie insufficienti

non provocano infezioni sintomatiche
in individui con uno stato
immunitario normale

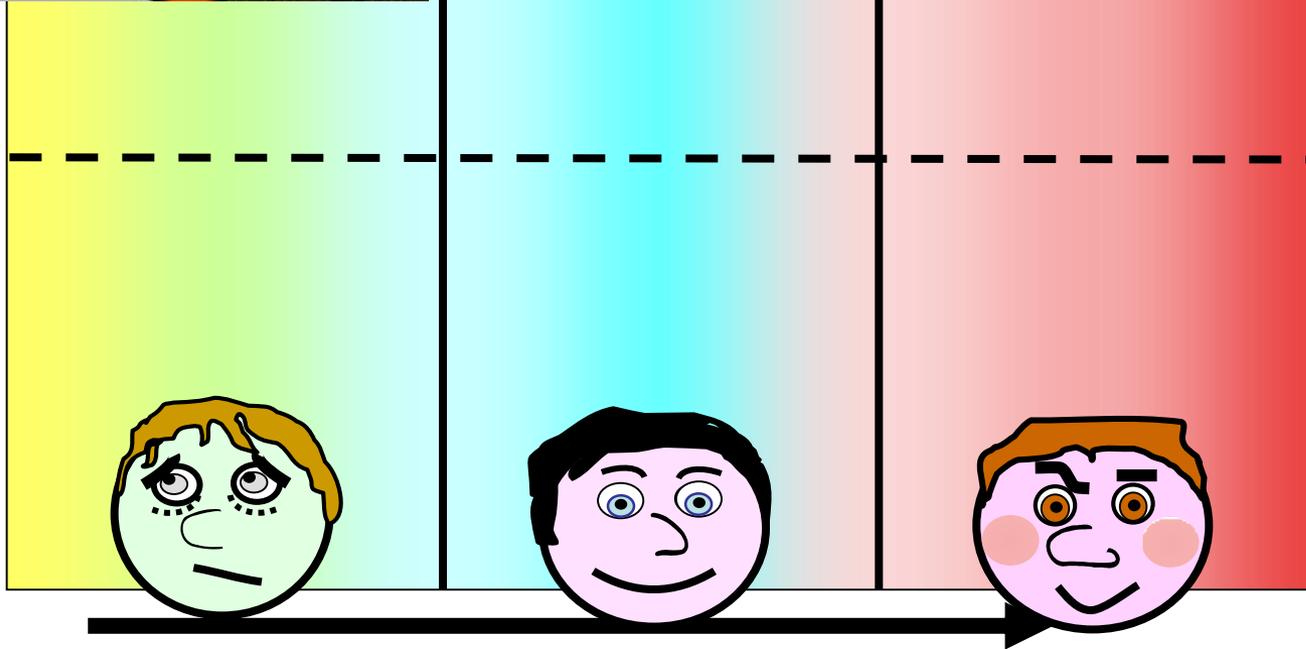
Classe 2: la capacità di provocare malattia in individui normali è
indice della capacità di evadere le difese immunitarie

La risposta immune indotta nell'ospite normale dai patogeni di classe 2 non è tale
da provocare danni dopo la risoluzione dell'infezione acuta es. pneumococco



patogeni tossigenici: la loro curva è piatta

Entità
del danno



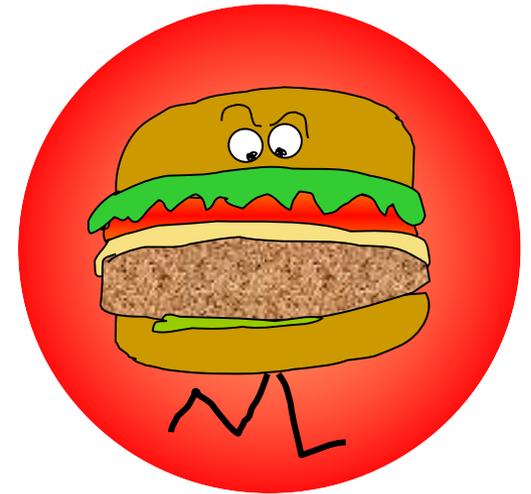
le tossine sono attive rapidamente e a dosi tanto basse da rendere ininfluente la reattività immunitaria dell'ospite

Il danno provocato dai microrganismi della classe tre può essere mediato dal patogeno (in individui con immunità debole o normale)

Ma anche effetto di una violenta reazione infiammatoria se la risposta immunitaria dell'ospite è imponente

es. *Escherichia coli* O157:H7 (ceppo EHEC)

trasmesso con l'ingestione di hamburger poco cotti



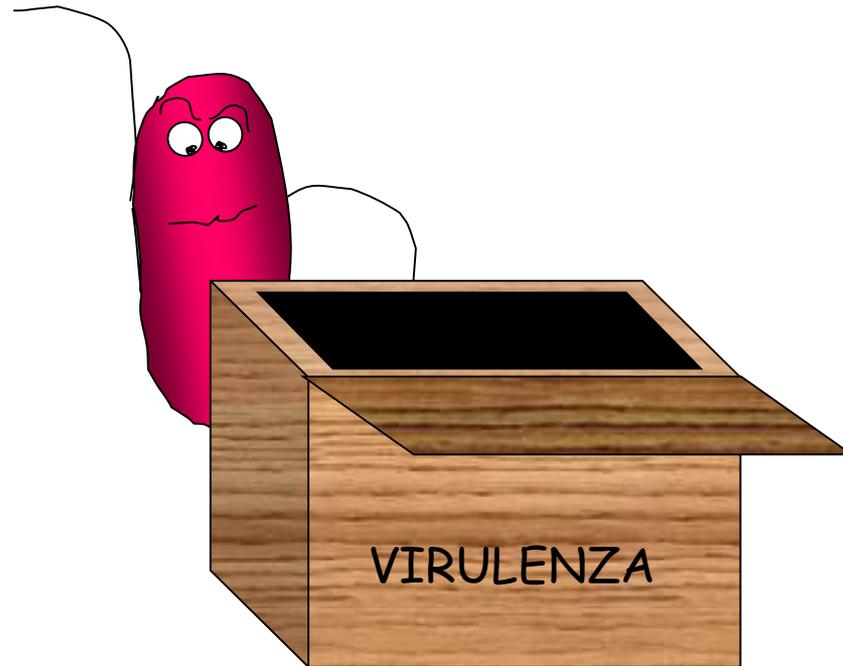
in individui normali provoca diarrea con sangue nelle feci e assenza di febbre

in individui con immunità insufficiente provoca diarrea emorragica molto grave

se al danno provocato dal patogeno si associa quello provocato da una forte reazione dell'ospite si ha la sindrome uremico-emolitica (HUS)

**“relatività” del concetto di patogenesi →
riconsiderare la definizione di “Fattore di virulenza”**

**Tutto ciò che favorisce l'espressione della
patogenicità va considerato un fattore di virulenza**



LA STRADA VERSO LA PATOGENESI
PUO' ESSERE LUNGA

E. coli

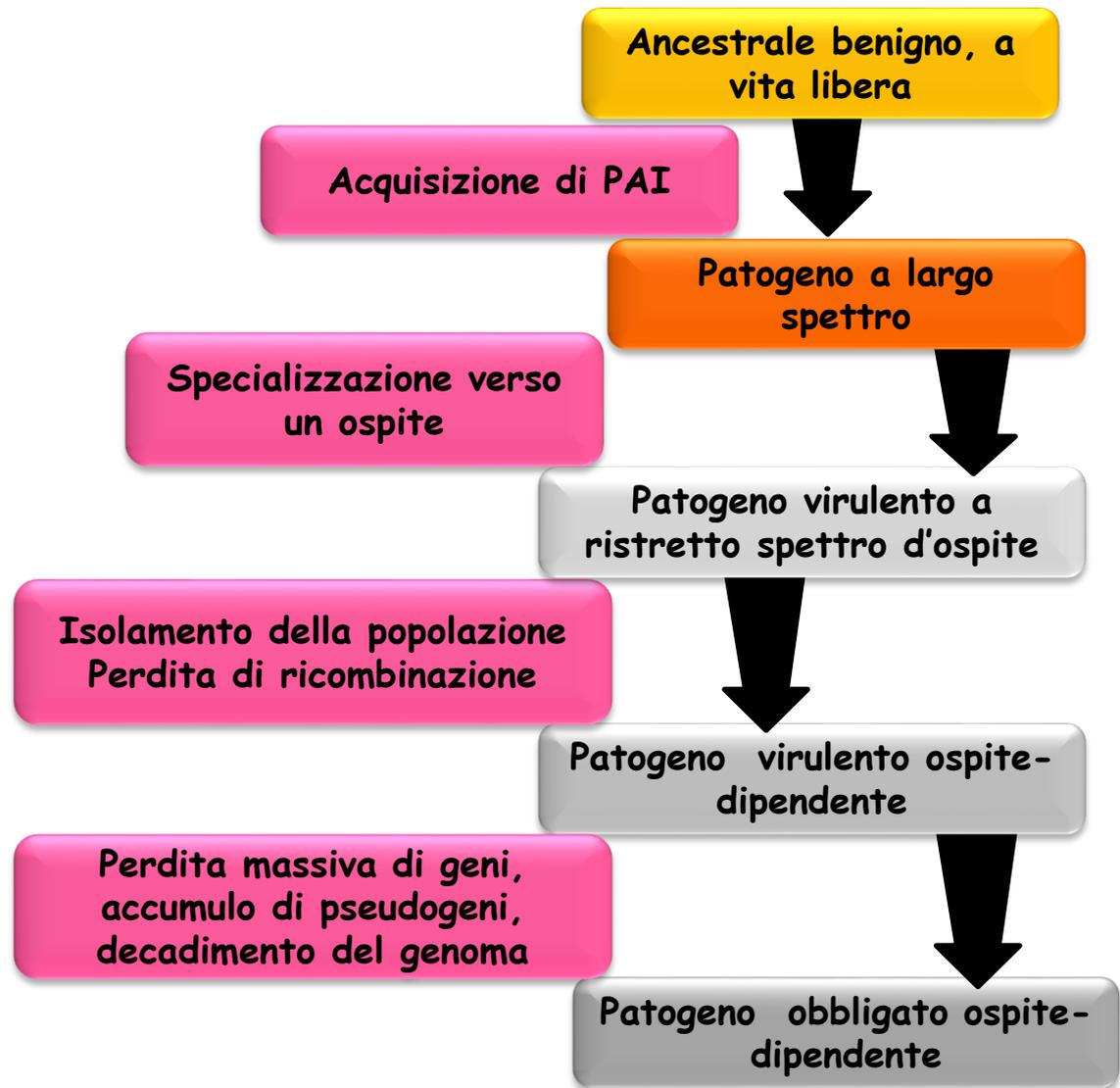
E. coli O157H7
S. Typhimurium
B. bronchiseptica

S. Typhi

M. tuberculosis
B. pertussis

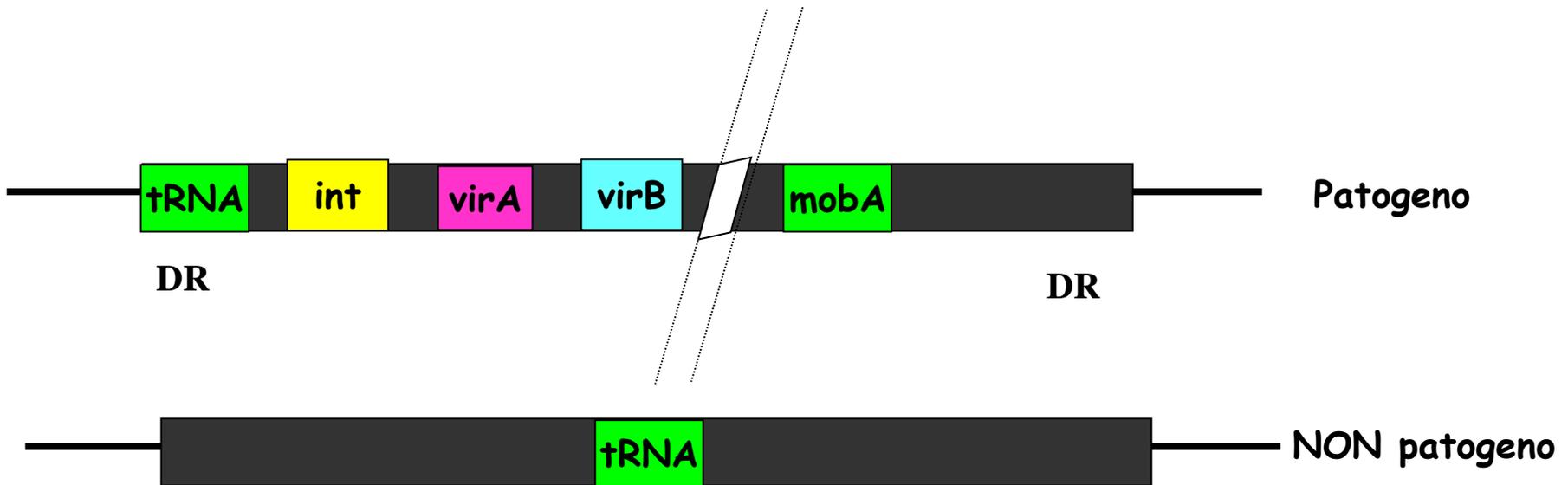
M. leprae

Rickettsia
Mycoplasma



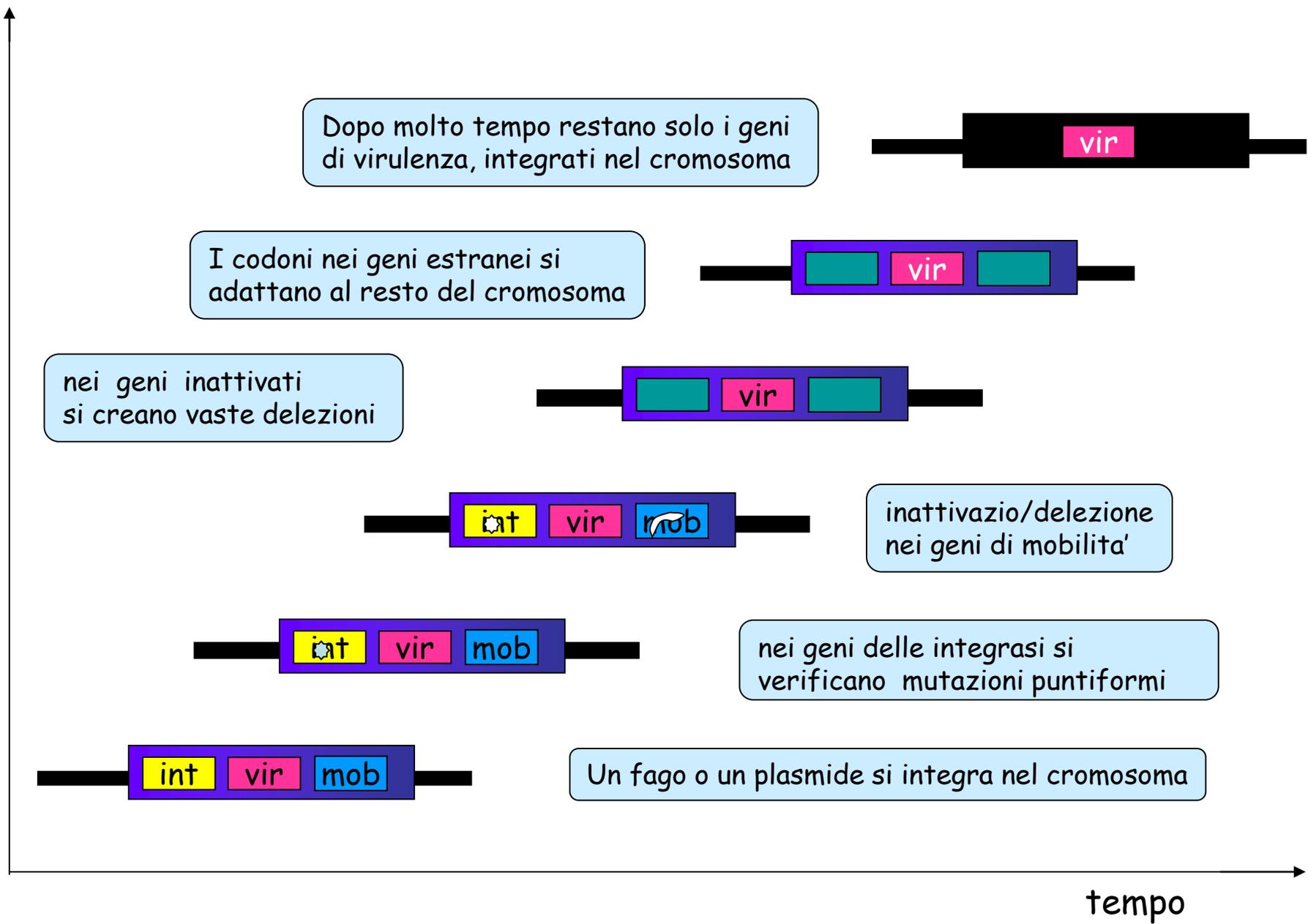
**IL PROCESSO COMPORTA SPESSO
L'ACQUISIZIONE DI TRATTI PER TGO
(trasferimento genico orizzontale)**

**Molti geni che codificano fattori di virulenza possono trasferirsi
orizzontalmente e si trovano spesso nelle PAI (Pathogenesis Islands)**



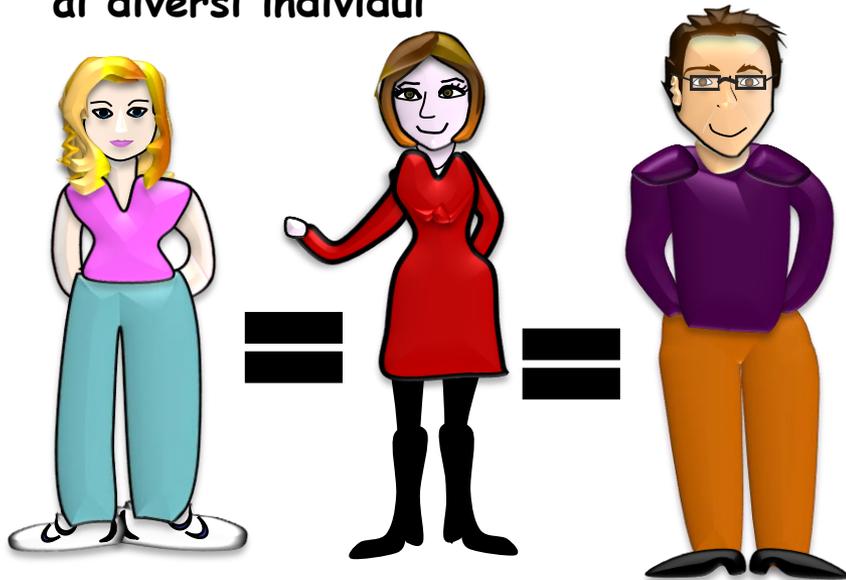
**Le PAI sono presenti solo nei ceppi virulenti e hanno una struttura a mosaico,
frutto di diversi e successivi eventi di integrazione; il contenuto G+C è diverso
dal resto del cromosoma**

Progresso evolutivo della formazione di PAI

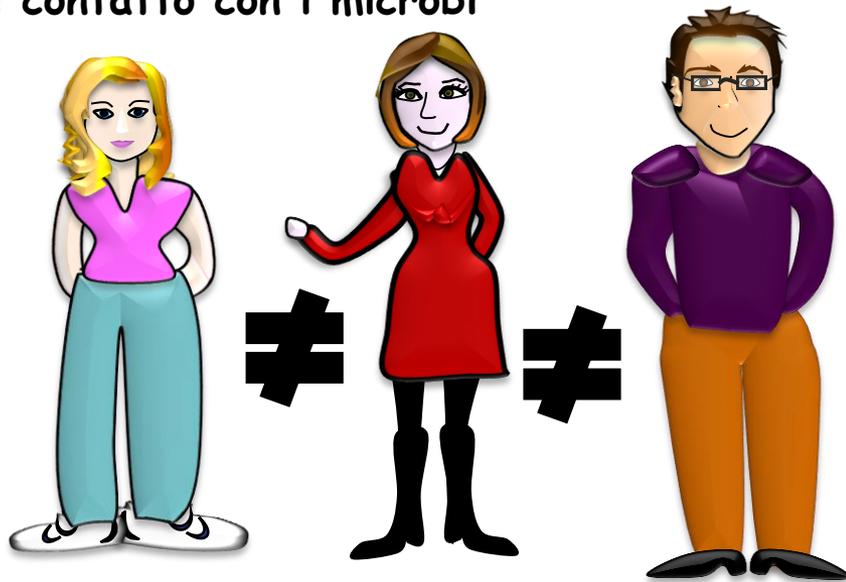


DIFESE INNATE (RAPIDE)

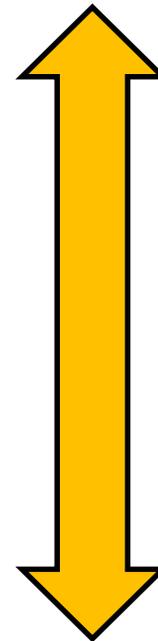
corredo **COMUNE**
ai diversi individui



Esperienza **PERSONALE**
di contatto con i microbi



BARRIERE, INFIAMMAZIONE



complemento

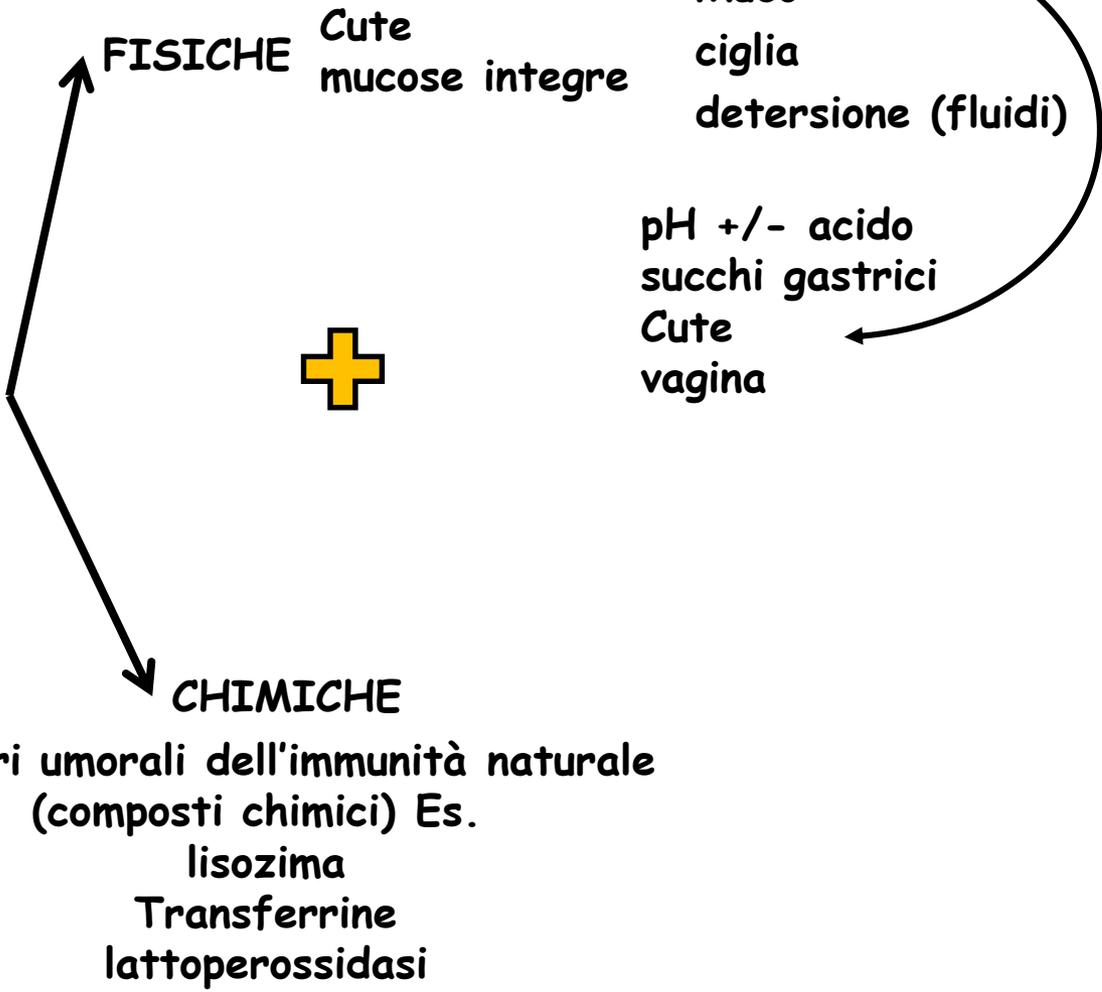
Difese a ponte
Intermedie
NK + B-B1

**DIFESE ADATTATIVE
(LENTE)**

Linfociti B, linfociti T

BARRIERE

Barriere esterne (aspecifiche):

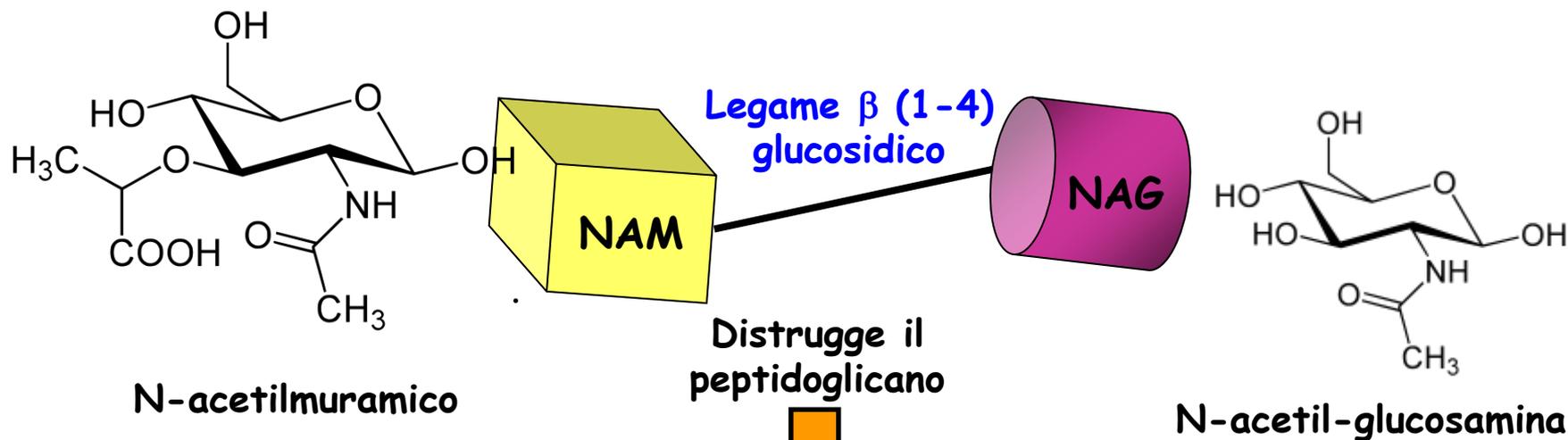


Fattori umorali dell'immunità naturale

LISOZIMA

rompe i legami β -1-4 glicosidici tra

N-acetil-glucosamina e acido N-acetilmuramico

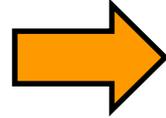


attivo soprattutto sui monodermi

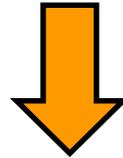
Latte, lacrime, saliva

LATTOFERRINA (famiglia transferrine)

chela il ferro

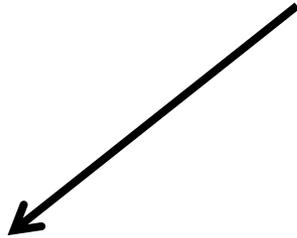


limitazione del
ferro disponibile



CONTROLLO

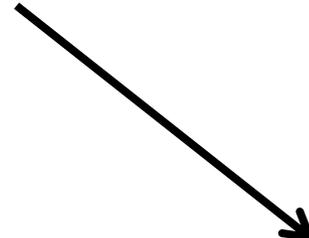
Crescita microbica



chemiotassi dei
leucociti

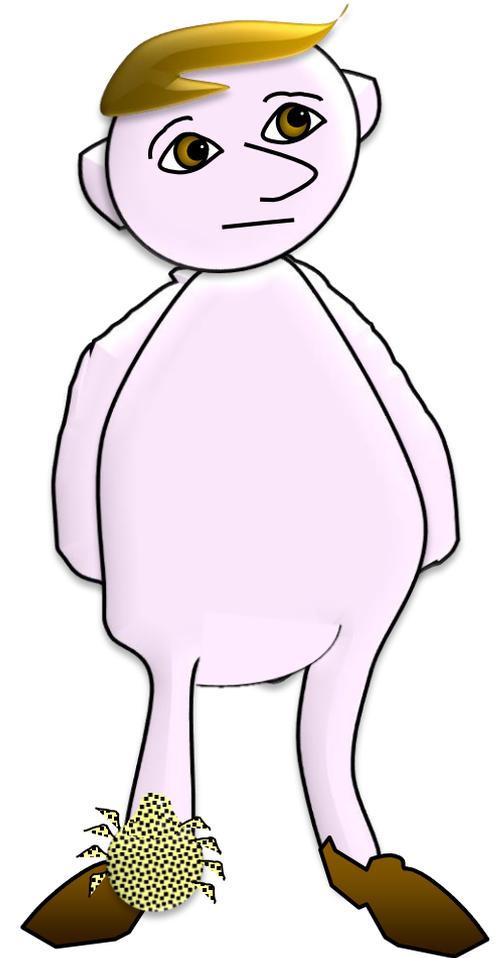
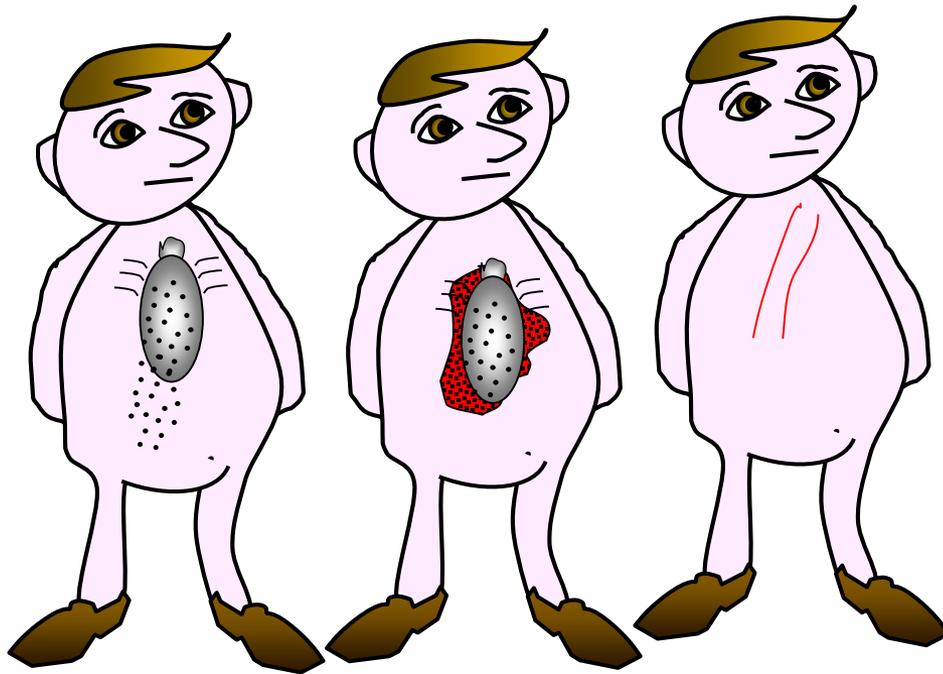


fagocitosi



SUPERAMENTO DIFESE INNATE

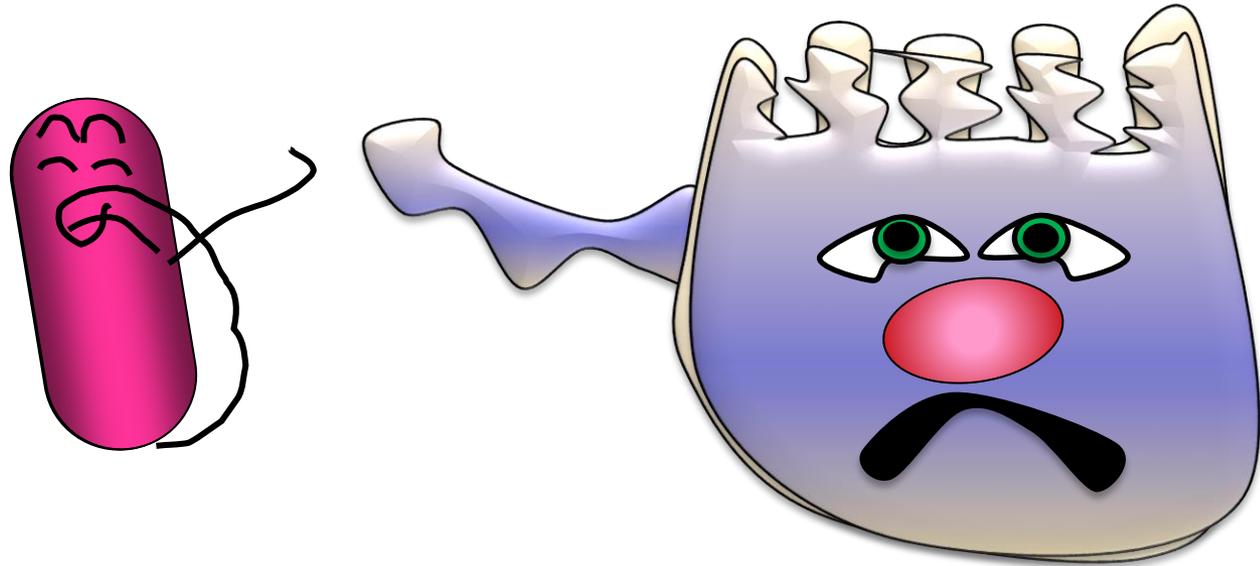
Propagazione
attraverso vettori



FATTORI DI ADESIONE

I patogeni usano proteine specifiche (adesine) per legarsi alle mucose e non essere allontanati

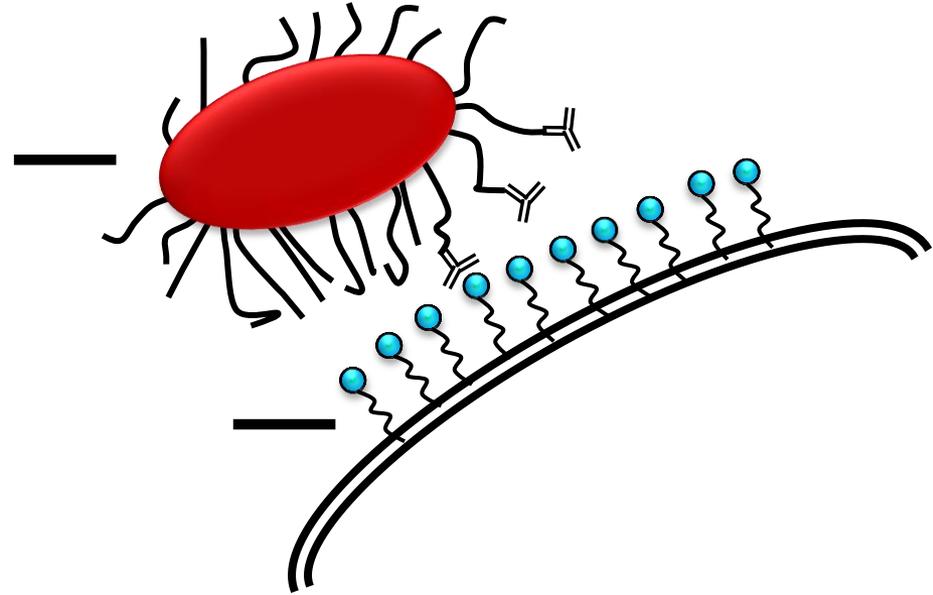
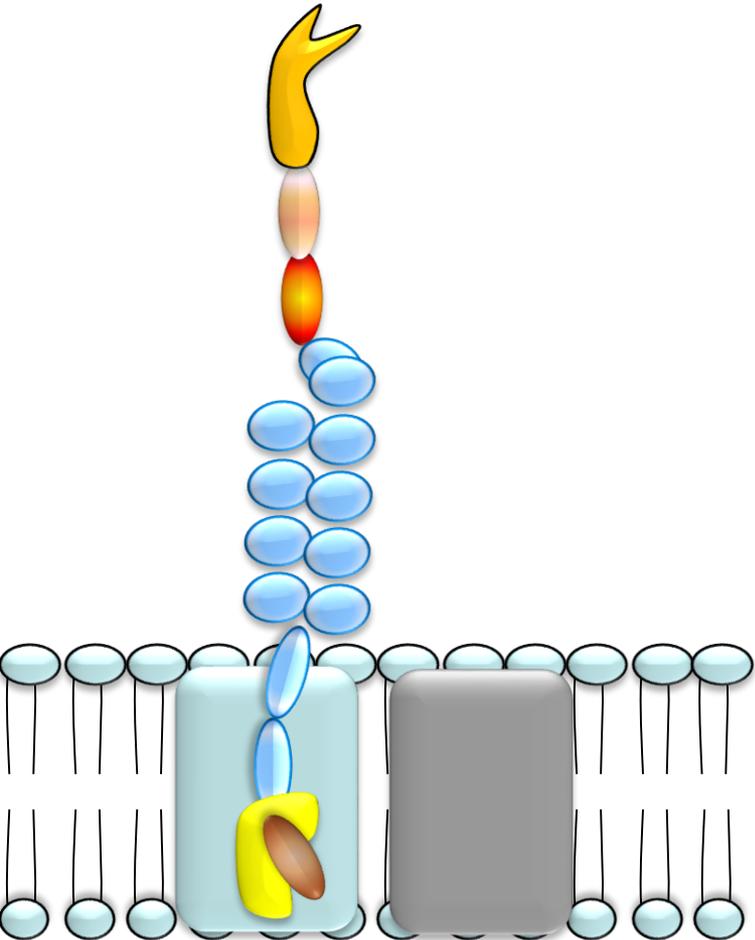
La cellula batterica e la cellula ospite sono entrambe cariche negativamente



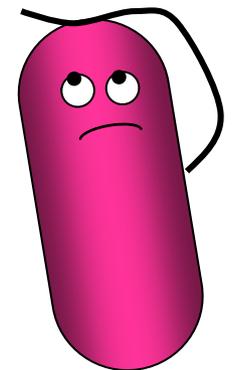
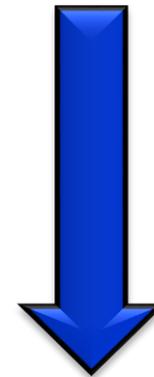
SI RESPINGONO

Per superare la repulsione le adesine sono localizzate sull'estremità delle FIMBRIE (PILI)

Appendici proteiche composte di piccole subunità di pilina



batteri privi di fimbrie non possono colonizzare

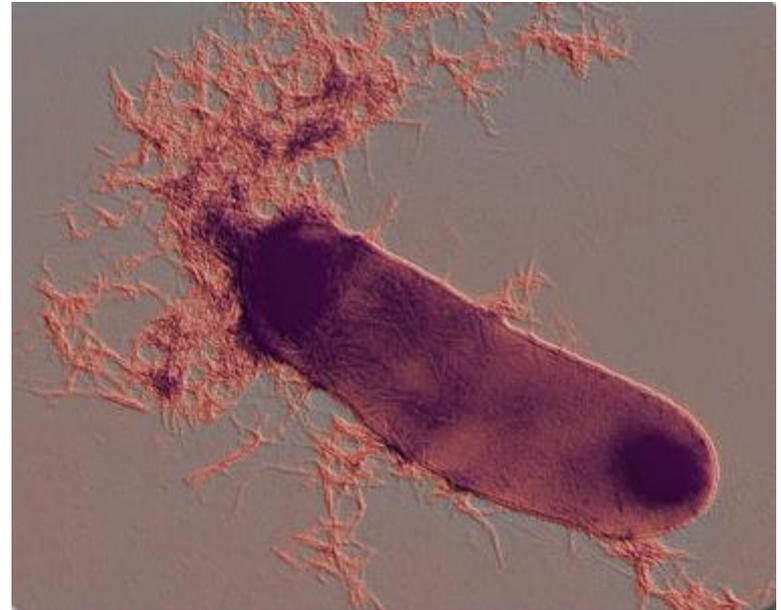


non sono in grado di infettare

CURLI

Fimbrie arricciate osservate in virotipi di *E. coli* e in salmonelle

Strutturalmente e biochimicamente identiche alle fibre amiloidi eucariotiche



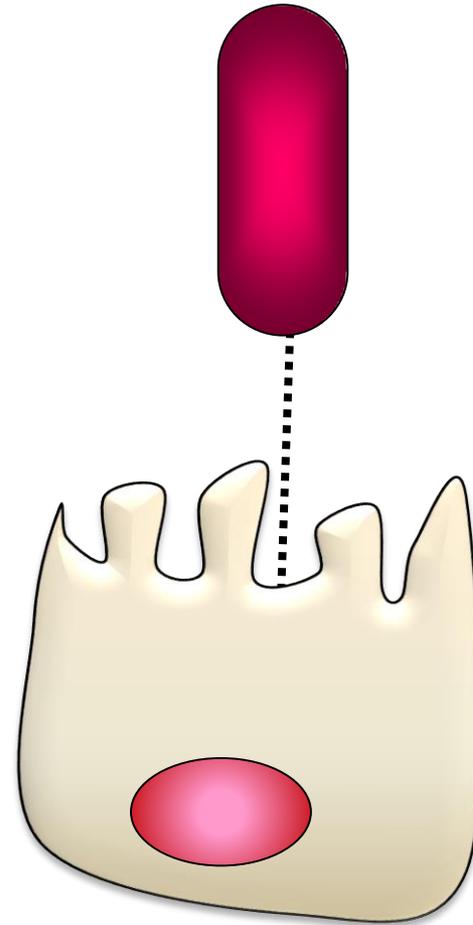
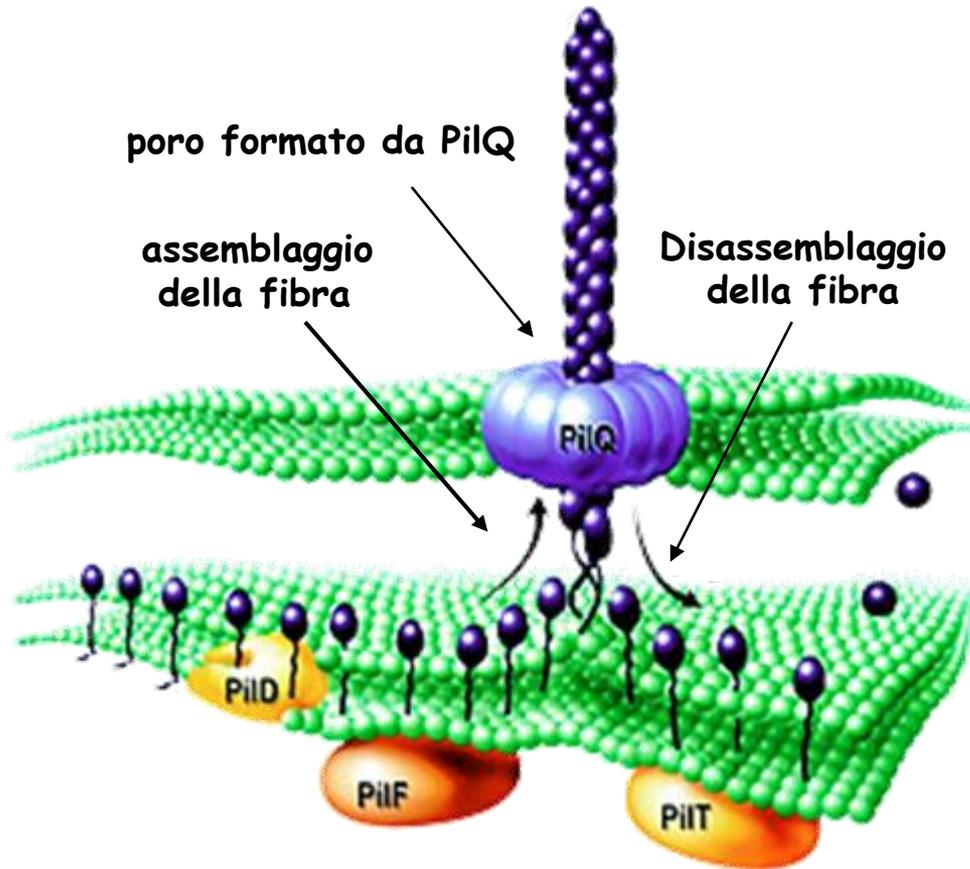
legano fibronectina o proteine circolanti (plasmina), e soprattutto il complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC I)

I batteri che li possiedono aderiscono a superfici biologiche e artificiali

La curlina si libera nell'ospite e ha una moderata attività tossica

Anche i pili di DI TIPO IV possono aiutare a superare le forze repulsive

Il pilo si aggancia alla superficie e si "contrae" trascinando la cellula



Si possono aggregare a formare fasci

DIFESE INNATE

seconda linea (Oltre le barriere)

INFIAMMAZIONE ACUTA

FUNCTIO LAESA:

CALOR: Innalzamento della temperatura (iperemia e aumento del metabolismo cellulare)

RUBOR: Aumentato flusso sanguigno

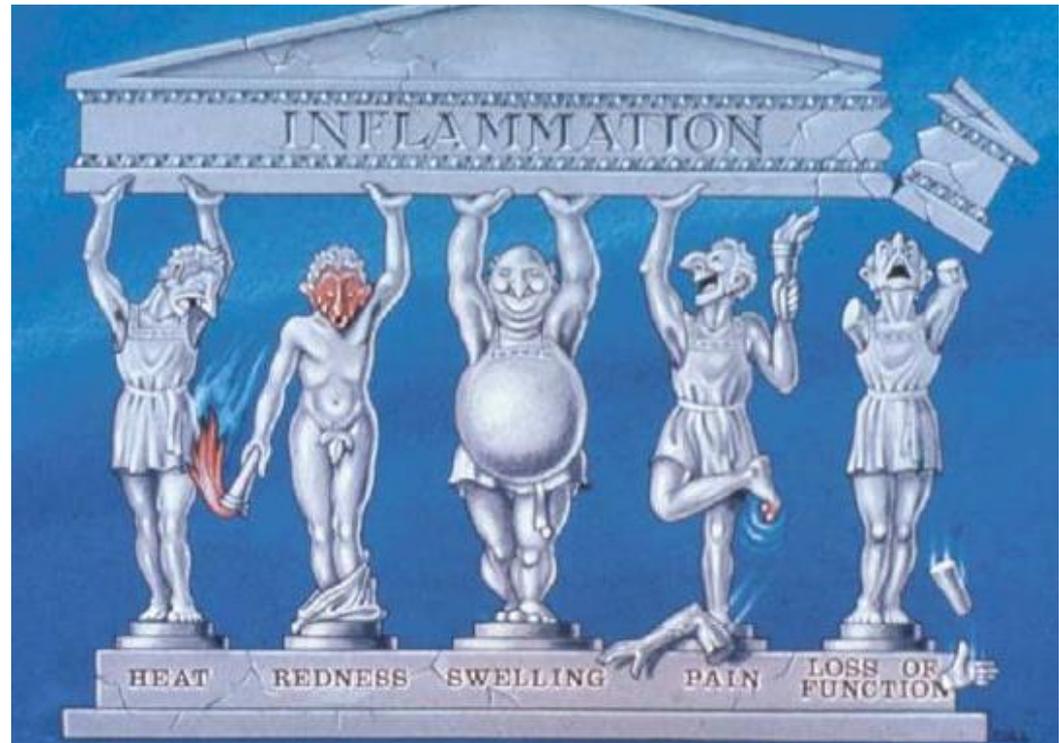
TUMOR: Edema (fuoriuscita di liquidi nei tessuti)

DOLOR: Mediatori chimici e compressione dei nervi

Aulo Cornelio Celso
(25 a.C. - 50 d.C.)



Rudolf L. K. Virchow
1821 -1902



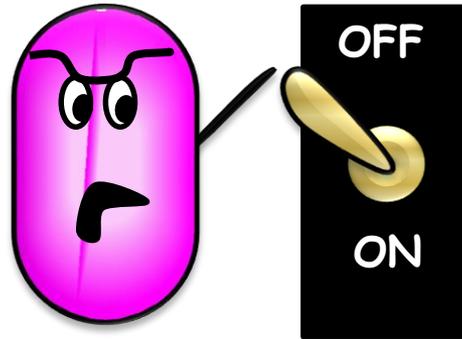
IN CONDIZIONI DI NORMALITÀ IL
MECCANISMO DELL'INFIAMMAZIONE
DEVE ESSERE INATTIVO

NORMALITÀ'
OFF

INFEZIONE
ON

QUAL'E' L'INTERRUTTORE?

Microbe Associated
Molecular Pattern



MAMP!

Si ritiene che il sistema immunitario
innato ne riconosca CIRCA 1000

Riconoscimento
MAMP



ALLARME



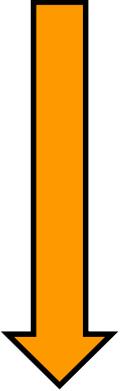
RISPOSTA
INNATA

MODULATA IN MODO PROPORZIONALE ALL'ENTITÀ
DELL'ATTACCO

SIERO



FAGOCITI

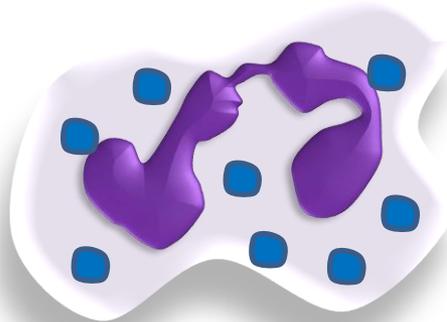
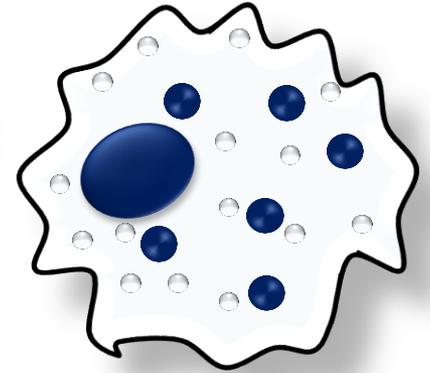


COMPLEMENTO

Monociti e macrofagi

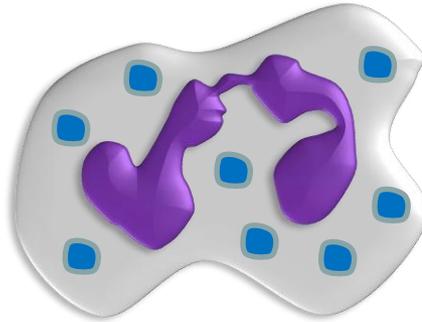


Granulociti
neutrofili



GRANULOCITI NEUTROFILI

Polimorfonucleati (PMN)



INFARCITE DI GRANULI

= LISOSOMI GIGANTI

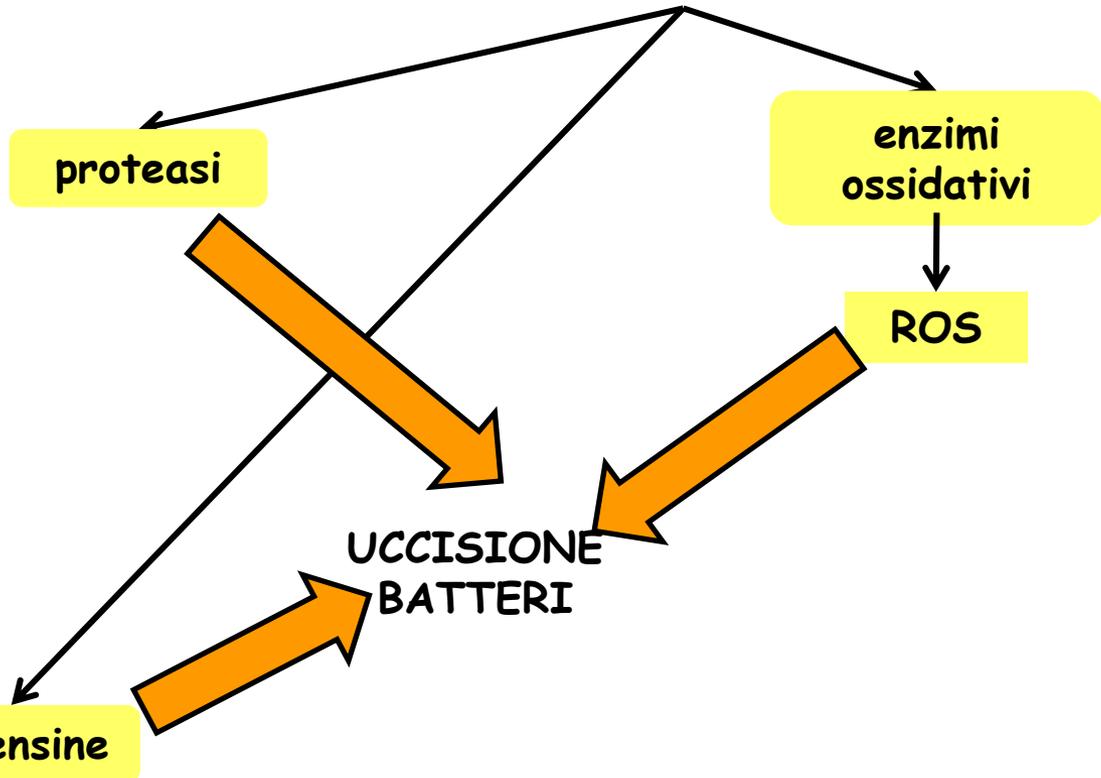
CELLULE TERMINALI

VITA BREVE

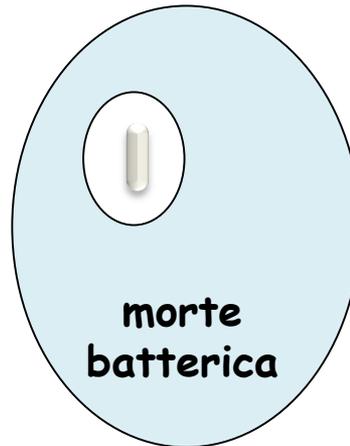
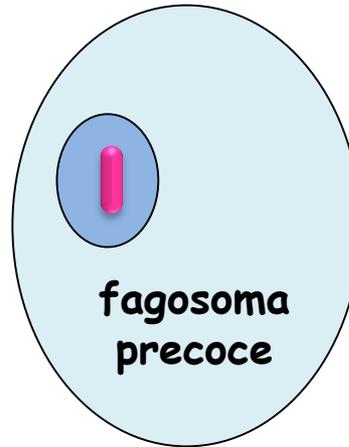
**Il richiamo dei PMN non è
garanzia di uccisione dei microbi**

Morte PMN

PUS



FAGOCITOSI



La cascata si completa in 40-60' minuti

Ogni stadio ha marcatori specifici

nella fagocitosi intervengono alcune frazioni del complemento

COMPLEMENTO (C'): 25 proteine plasmatiche

7 recettori diversi riconoscono le componenti di C'

Opsonizzazione batteri

lisi batteri

lisi cellule infettate (da virus)

Induzione dell'infiammazione

Chemiotassi dei leucociti

Normalità: OFF

ATTIVAZIONE

via classica (Complesso Ag/Ab)

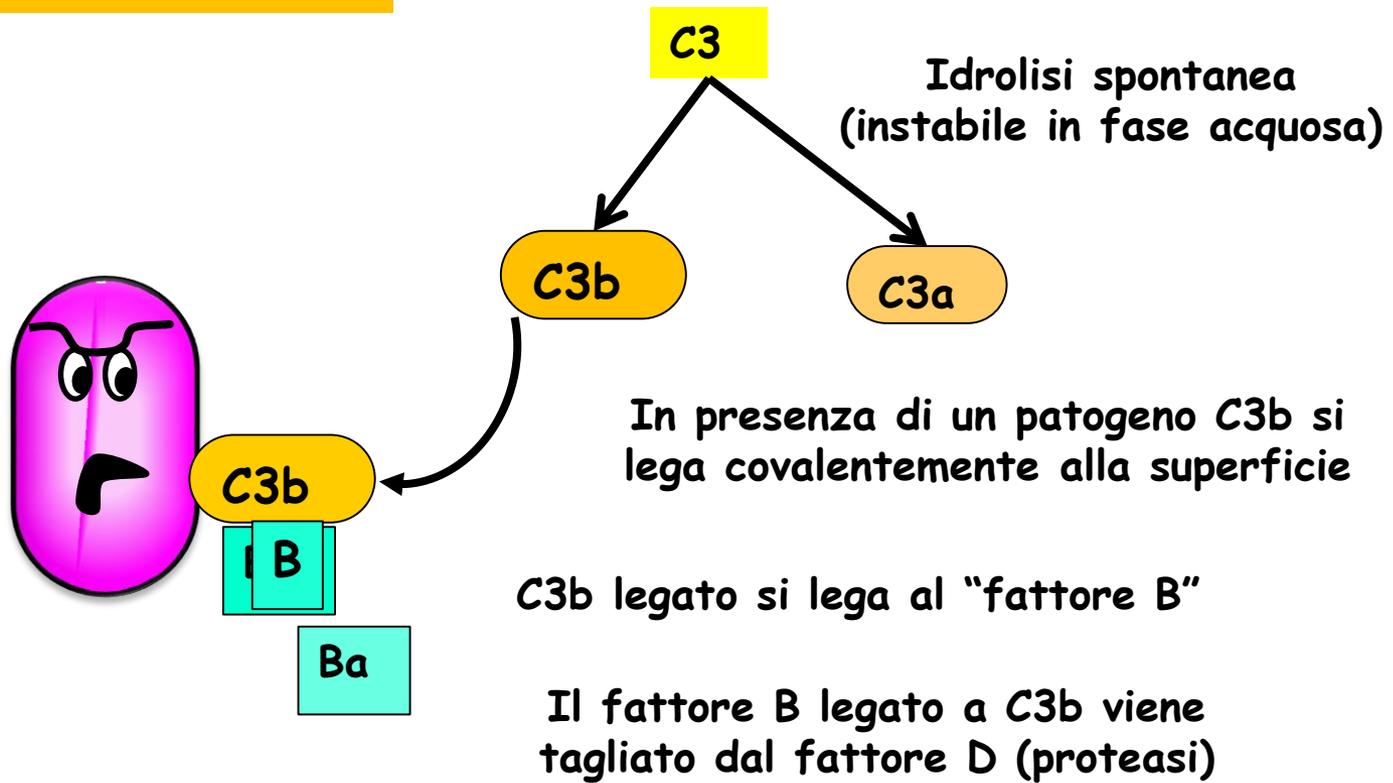
RICHIEDE ANTICORPI (RISPOSTA ADATTATIVA)

via della lectina Mannano (patogeno) + lectine (siero)

via alternativa superficie del patogeno

In realtà la più frequente..

Attivazione del complemento VIA ALTERNATIVA

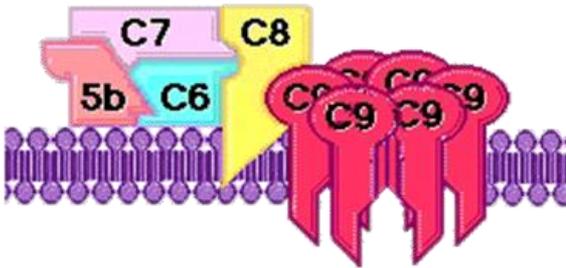


**C3bBb = C3 convertasi della via
alternativa**

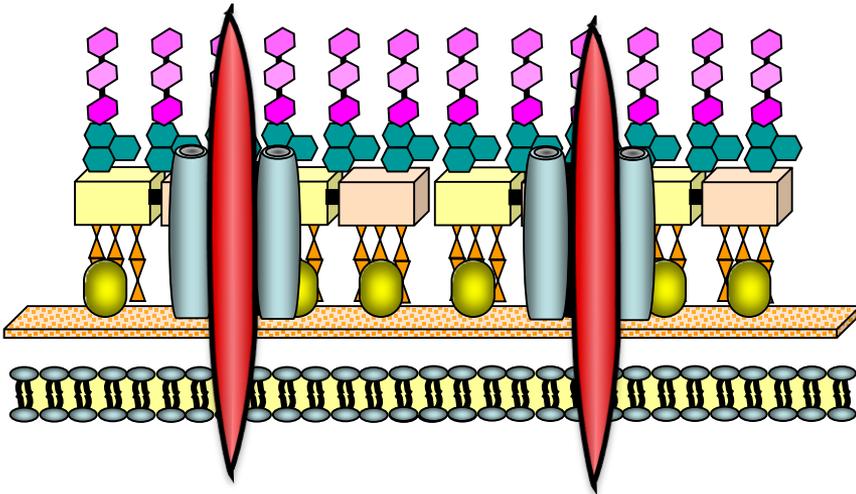
**RUOLO CHIAVE
NELL'INFIAMMAZIONE**

C5b si lega e richiama
C6-C7-C8-C9
(polimerico)

Formando il MAC
(membrane attack complex)



Che provoca la formazione di fori nelle membrane
di cellule eucariotiche e batteri didermi

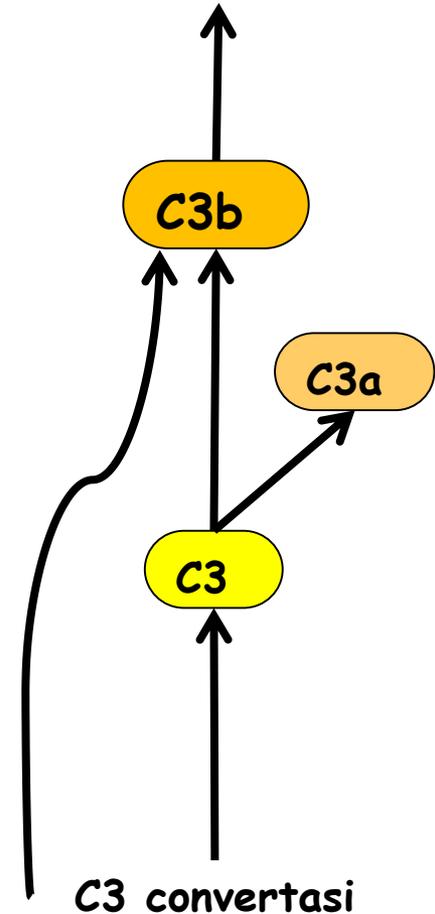


Una molecola di C3 o C5 convertasi può catalizzare il
taglio di centinaia-migliaia di molecole bersaglio

C5b

C5a

Complesso C3bBb3b:
C5 convertasi



**C3b (C4b) ha un'azione
OPSONIZZANTE**

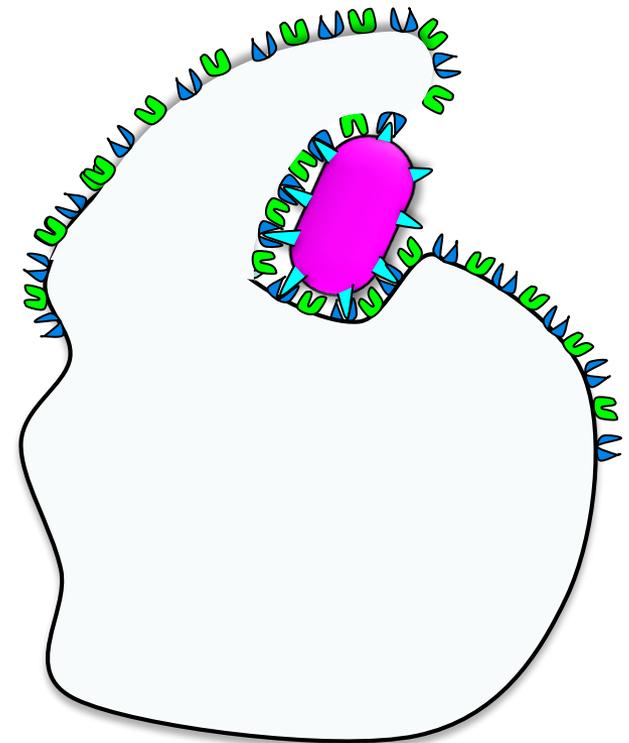
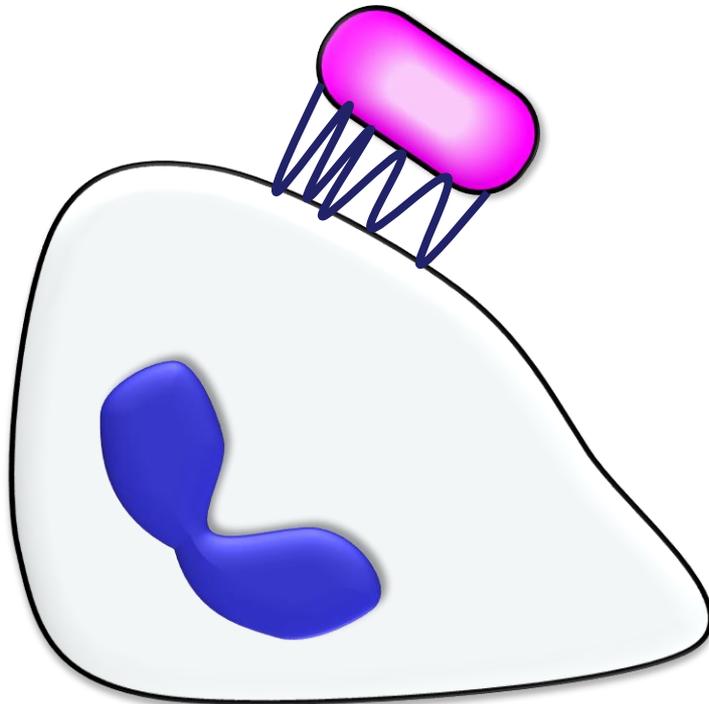
**Con un meccanismo a cerniera
che coinvolge recettori**

Opsonine

sui batteri

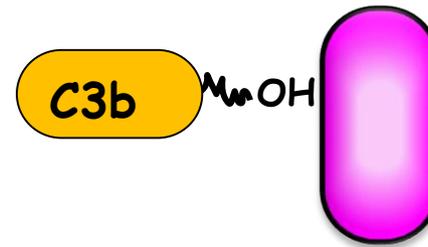
e sui fagociti

**Legano i microbi ai
fagociti**



C3b si lega in modo ASPECIFICO alle superfici batteriche

Il taglio espone un legame tioestere molto reattivo

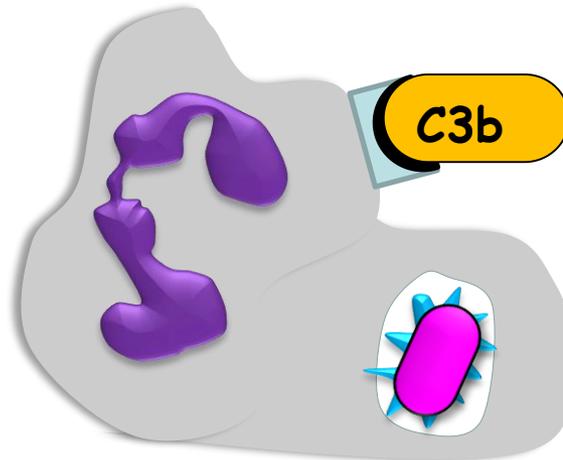


Che reagisce con gruppi OH di cellule vicine

I batteri non hanno il fattore H restano opsonizzati

Se C3b si lega a cellule eucariotiche è distrutto dal fattore H (proteasi)

Sui fagociti ci sono recettori SPECIFICI che stimolano la fagocitosi dei batteri opsonizzati



chemiotassine
complemento

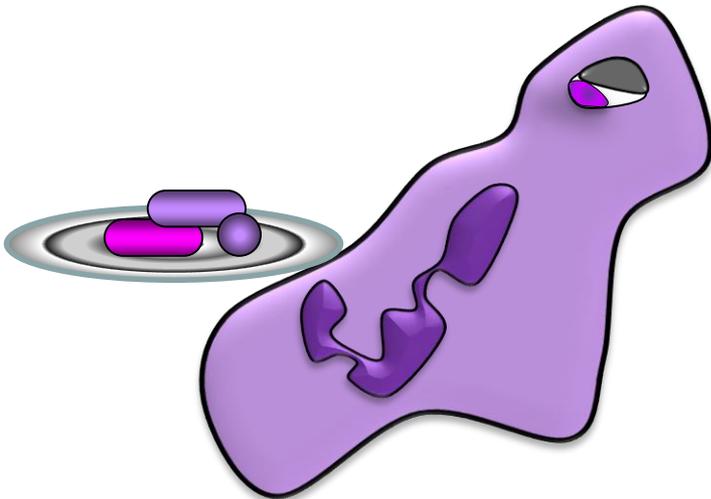
Chemiotassine batteriche

Es. N-term rimosse
dalle proteine

RICHIAMO

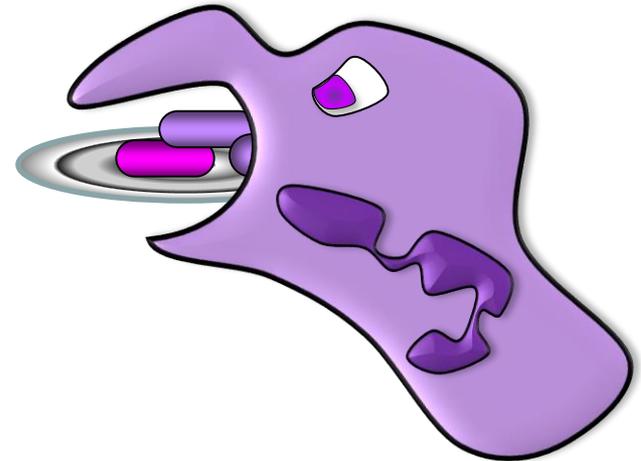
NORMALITÀ

Fagocitosi lenta



ATTIVAZIONE

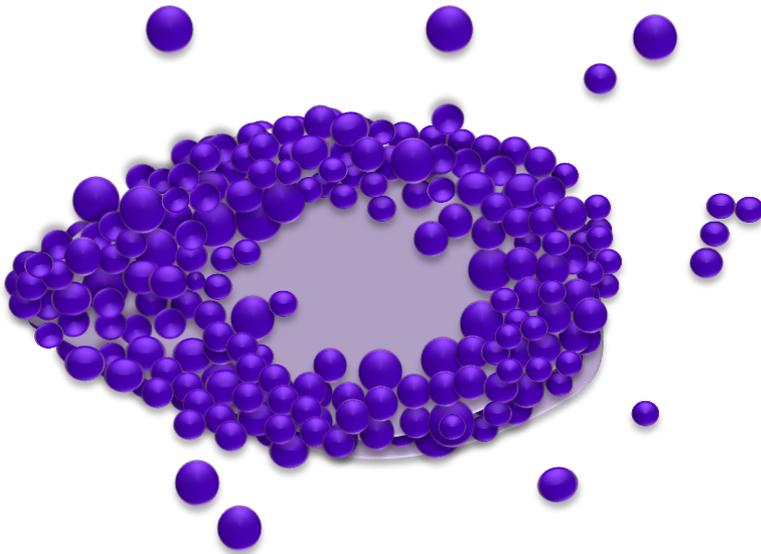
OPSONINE
Anticorpi



ATTIVITA' ANAFILOTOSSICA

C5a-C3a-C4a si legano
anche ai mastociti

Cellule ricche di granuli citoplasmatici
situate nel tessuto connettivo,
specialmente lungo i vasi sanguigni



ne inducono la degranulazione



Rilascio di istamina
e NO



vasodilatazione

MONOCITI

CELLULE A
VITA LUNGA
DIFFERENZIABILI

I monociti possono
stabilirsi nei tessuti

MACROFAGI

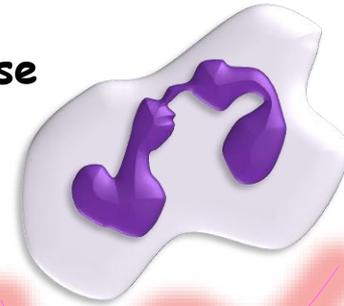
ATTIVAZIONE

CITOCHINE:

molecole proteiche prodotte
da vari tipi cellulari

RICHIAMO:

sostanze emesse
dai PMN

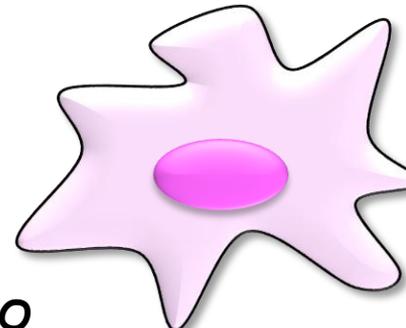


ARRIVANO
DOPO I PMN

citochine

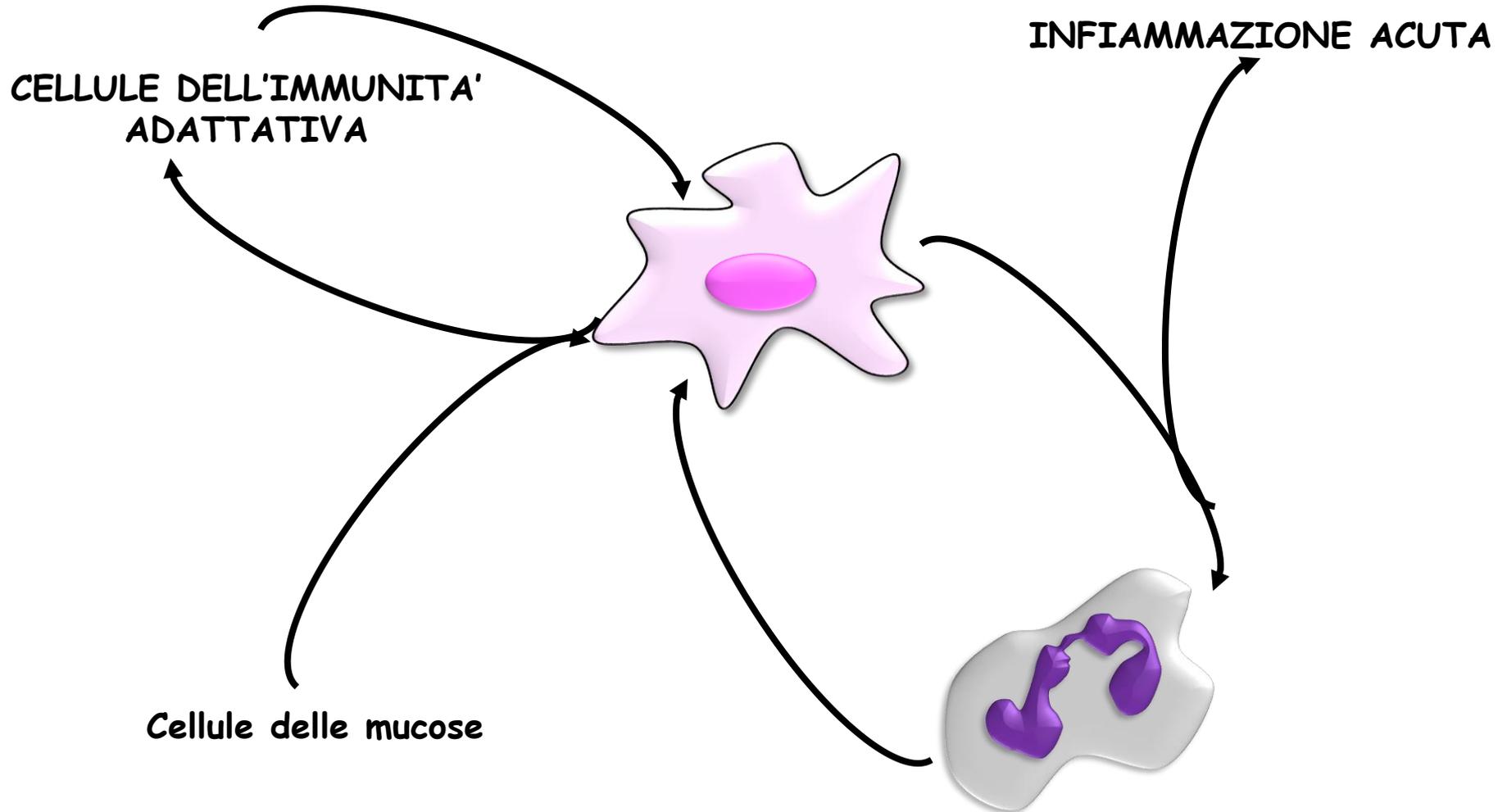
citochine

ELIMINANO
DETRITI E
BATTERI RESIDUI



**MONOCITI/MACROFAGI: RUOLO CENTRALE
NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA**

**INTERAGISCONO CON ALTRE CELLULE
ATTRAVERSO LE CITOCINE**



Attivazione dei macrofagi

TLR (Toll-Like-Receptors)

Specifici per le sottopopolazioni di MAMP

Alcuni sulle membrane di molte cellule

Altri sulla membrana del fagosoma

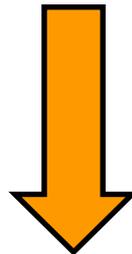
Bersagli esterni

Bersagli interni

TLR + bersaglio



NF-kB (nuclear Factor kB)

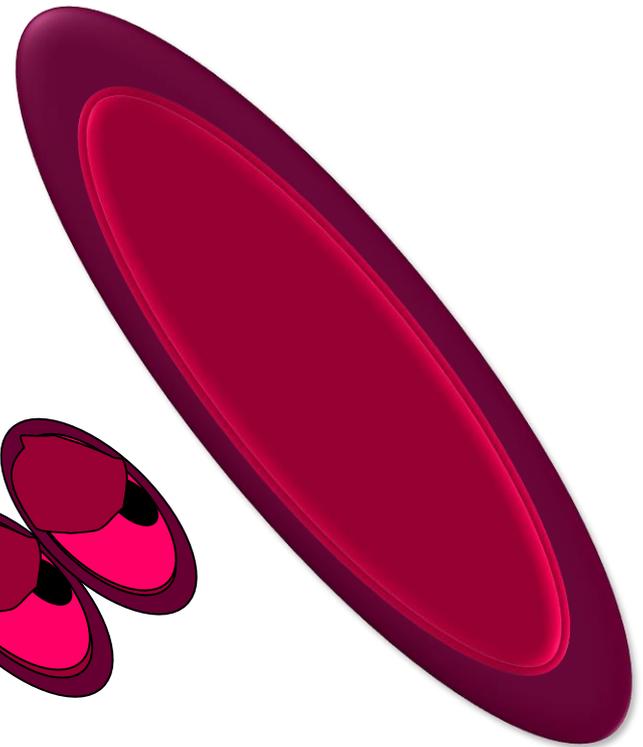
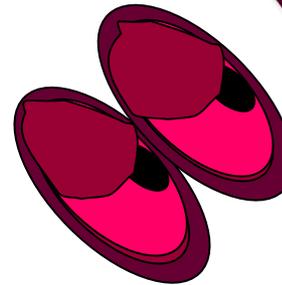
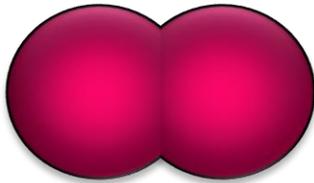


citochine

ELUSIONE DELLE DIFESE DELL'OSPITE

Impedire l'attivazione del complemento

Es. *Neisseria*: usa una sialil-transferasi per fissare al proprio LPS l'acido sialico dell'ospite e mascherarsi sfuggendo al S.I.



STRATI S



Es. *Salmonella*: rivestimenti esterni

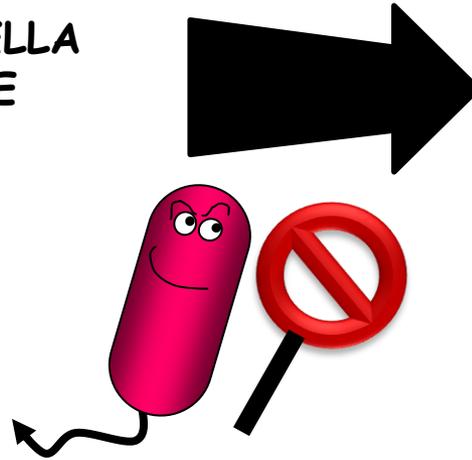
Impediscono la penetrazione del M.A.C

Reprimere l'attivazione

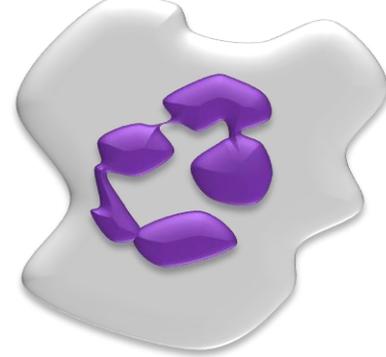
I Poxvirus: codificano una proteina che disattiva quella umana adibita al controllo dell'attivazione di C'

PREVENZIONE DELLA FAGOCITOSI

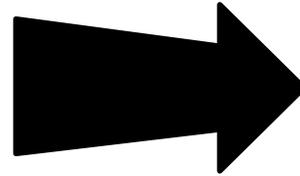
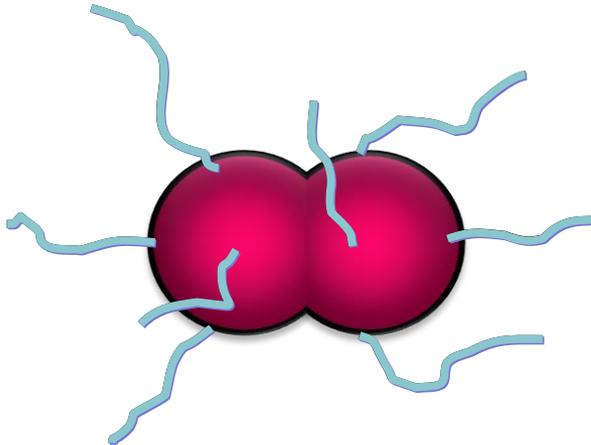
MODULAZIONE NEGATIVA DELLA
PRODUZIONE DI MOLECOLE
CHEMOTATTICHE



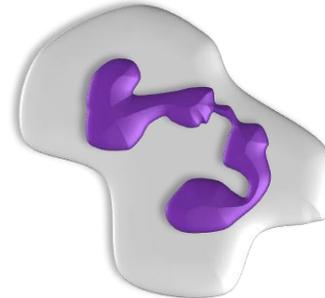
INIBIZIONE DEL
RICHIAMO DEI PMN



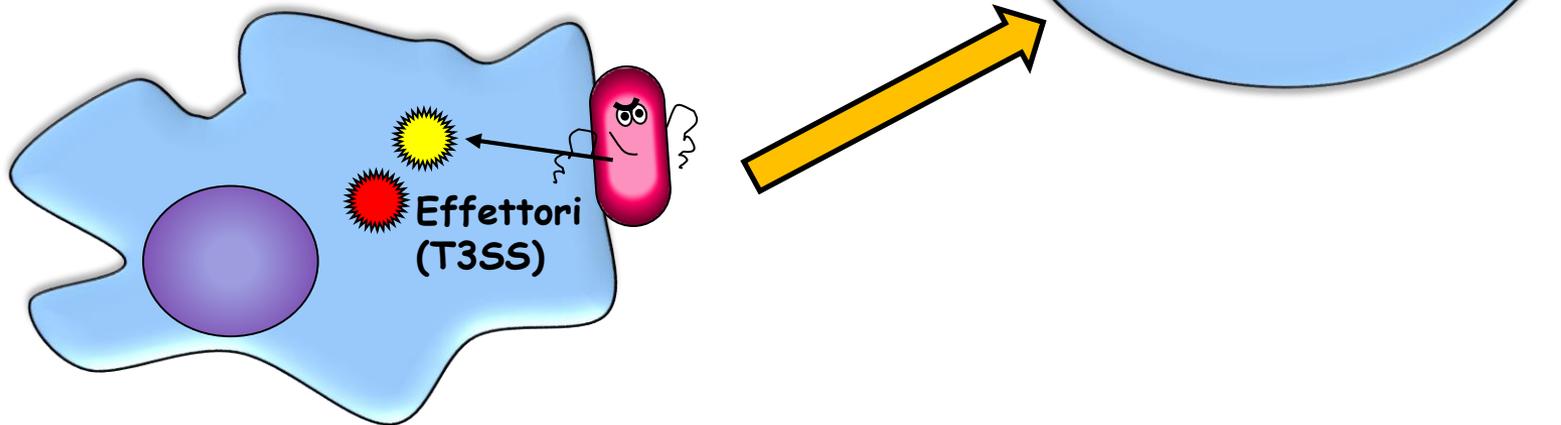
VARIAZIONE DI
ANTIGENI SUPERFICIALI



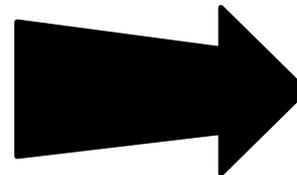
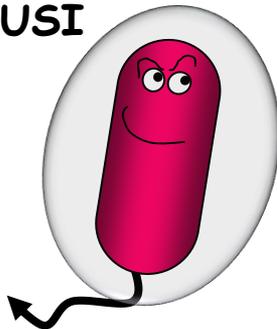
OSTACOLO AL
RICONOSCIMENTO



Paralizzare il citoscheletro di actina dei fagociti (es. *Yersinia*)



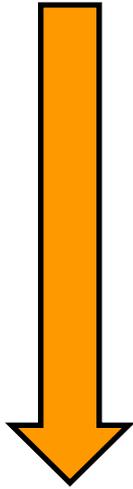
CIRCONDARSI DI UNA CAPSULA VISCOSA (BATTERI DIFFUSI DAL SANGUE)



OSTACOLO ALLA FAGOCITOSI

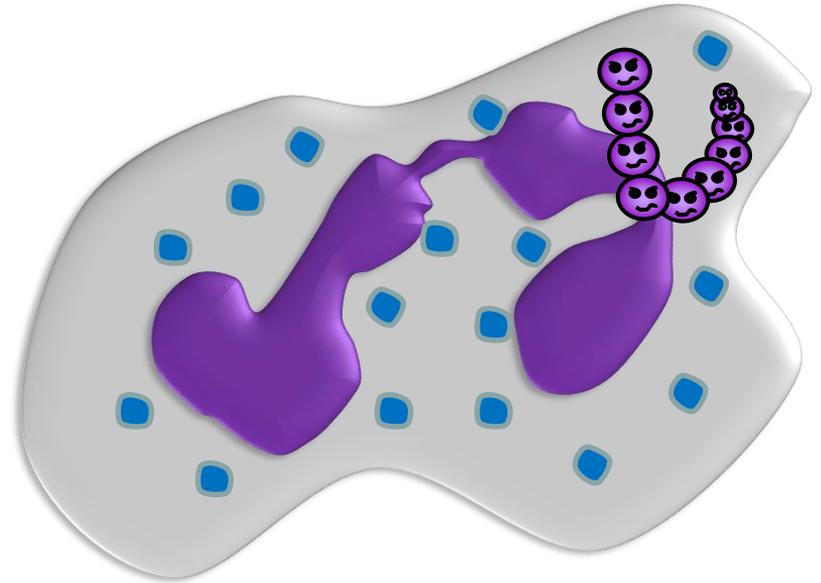
microrganismi relativamente resistenti agli
enzimi (es. streptococchi)

L'ESPLOSIONE DEI LISOSOMI
NEL CITOPLASMA

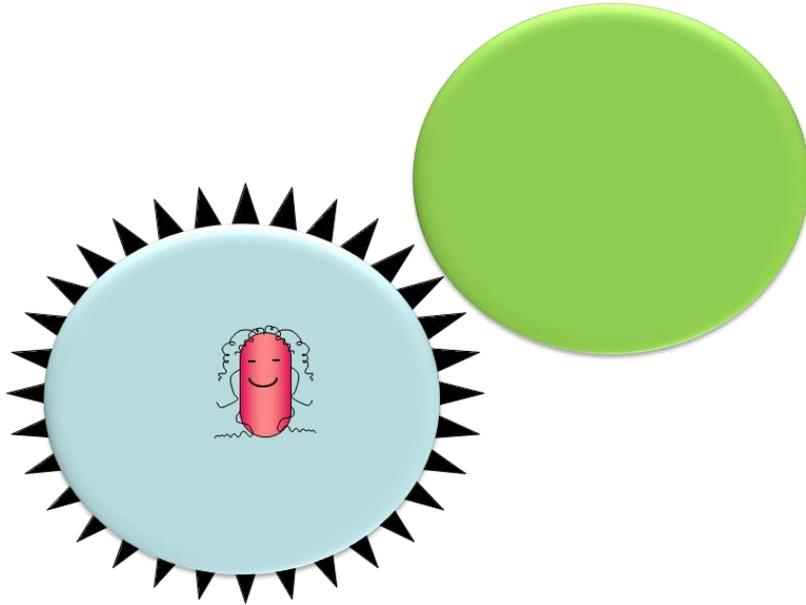


UCCISIONE DEI FAGOCITI

Sono in grado di causare..



ELUSIONE DELLE DIFESE INNATE (DOPO LA FAGOCITOSI)



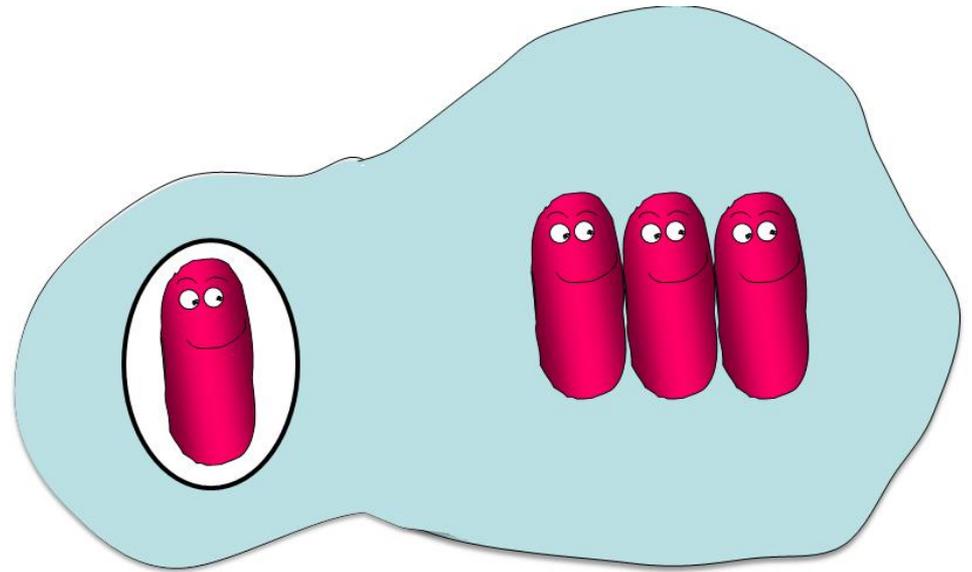
FUGA DAL FAGOSOMA

Alcuni patogeni lisano la membrana del fagosoma

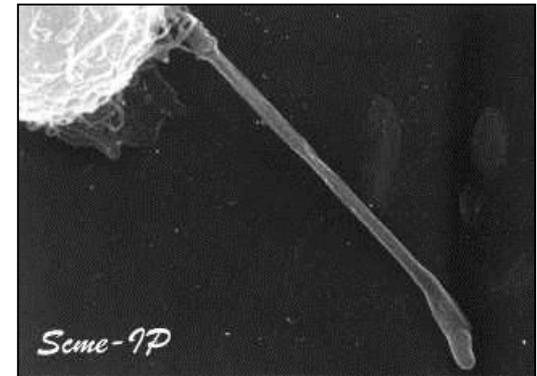
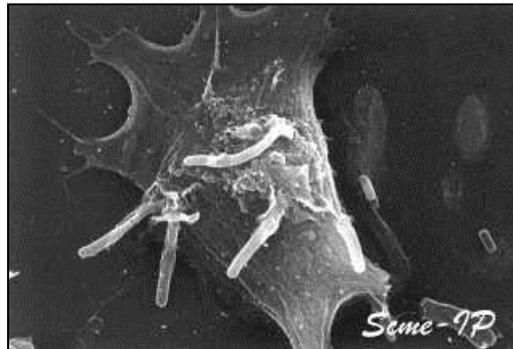
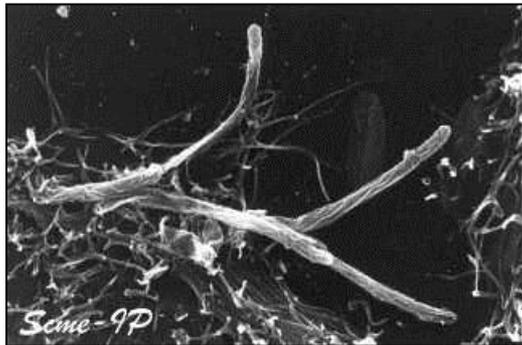
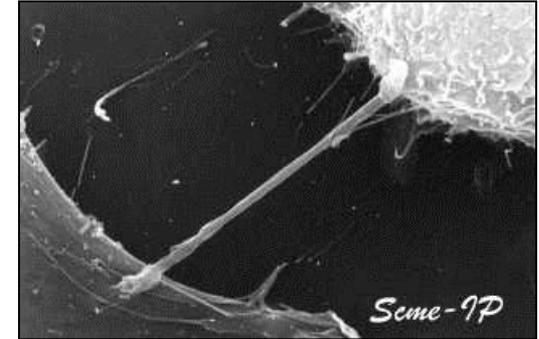
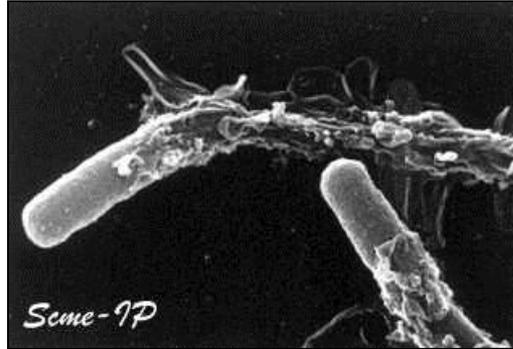
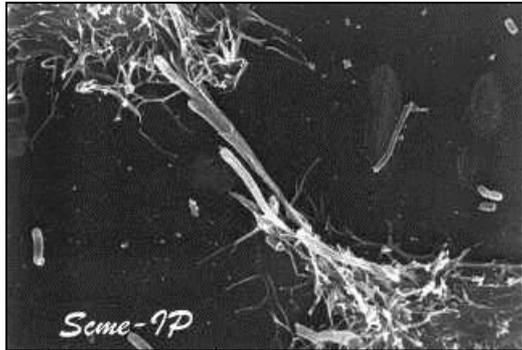
E si moltiplicano nel citoplasma
(es. *Shigella*, *Rickettsia*, *Listeria*)

INIBIZIONE DELLA FORMAZIONE DEL FAGOLISOSOMA

Il patogeno altera l'assetto superficiale del fagosoma → mancano i recettori idonei per la fusione con il lisosoma



Alcune specie (*Listeria*, *Shigella*, *Rickettsia*) possono intervenire sui filamenti di actina dell'ospite e farsi "spingere" da una cellula all'altra

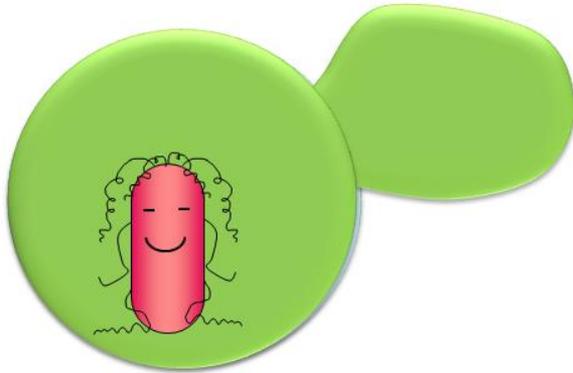


-SHIGELLE IN MOTO-

SERVIZIO FOTOGRAFICO INSTITUT PASTEUR

VITA INTRACELLULARE

Una strategia diversa è quella di restare nel fagosoma (o fagolisosoma)



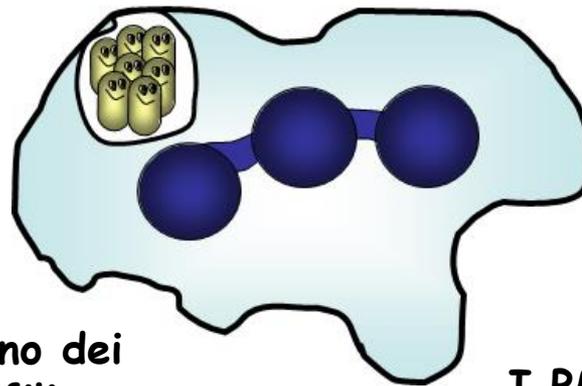
Adattandosi a resistere alle mutate condizioni ambientali

alcuni microrganismi che sopravvivono nei macrofagi (*Salmonella*, *Mycobacterium*) attivano rapidamente set di geni per sopravvivere nelle condizioni estreme del fagolisosoma

ANAPLASMA: UN CASO LIMITE

Si moltiplica all'interno dei granulociti neutrofili

Bloccandone l'esplosione respiratoria



I PMN sono cellule terminali a vita breve, ma *Anaplasma* impedisce loro di entrare in apoptosi fino al compimento del proprio ciclo vitale