

# FLORA MICROBICA NORMALE

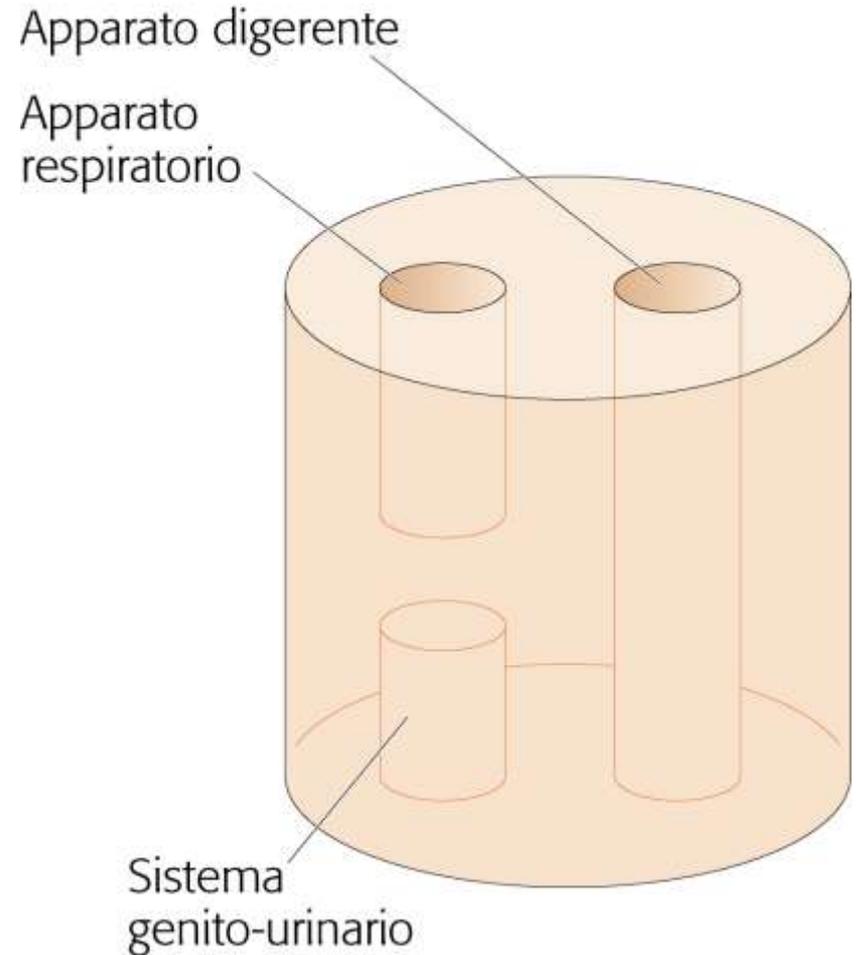
Insieme di tutti i microrganismi che abitano il corpo umano in modo inoffensivo  
in un individuo sano: **MICROBIOTA.**

“commensali” = organismi che si alimentano insieme

# Come ci “vedono” i microrganismi

**Gli organi interni sono sterili, mentre tutte le superfici esterne e quelle interne in comunicazione con l'esterno sono abitate:**

**cute, occhio, bocca, vie respiratorie superiori, tratto gastrointestinale, tratto urogenitale.**



# Flora normale

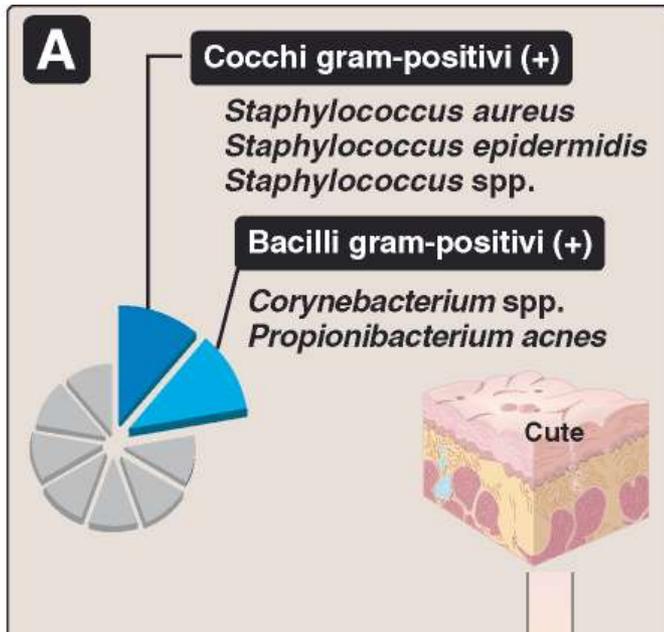
## VANTAGGI

- Abbassa il rischio di infezione: i batteri inoffensivi rendono improbabile che un agente patogeno invasore possa competere per i nutrienti e i siti recettoriali. Inoltre alcuni batteri intestinali sintetizzano sostanze antimicrobiche verso altri batteri.
- La colonizzazione batterica che avviene nel neonato è un potente stimolo per il suo sistema immunitario.
- I batteri dell'intestino favoriscono la digestione e l'assorbimento dei nutrienti, e forniscono sostanze importanti, come la vitamina K.

## SVANTAGGI

- In presenza di un varco nelle difese, possono originare infezioni endogene.

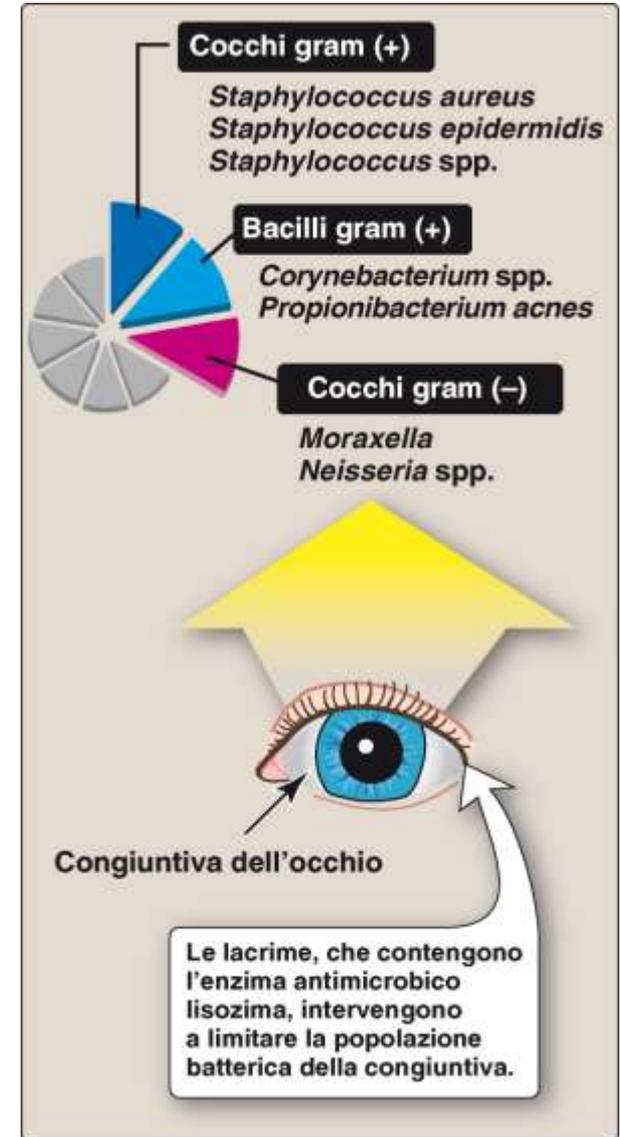
# CUTE



La cute è asciutta, pH leggermente acido, NaCl (ambiente iperosmotico), ma è ugualmente colonizzata soprattutto da aerobi *S. epidermidis* e altri *S. coagulasi-negativi* (90%). Gli anaerobi (*Propionibacterium acnes*) risiedono negli strati più profondi, nei follicoli e nelle ghiandole.

I batteri superficiali possono penetrare (aghi, cateteri) e causare infezioni gravi.

# OCCHIO

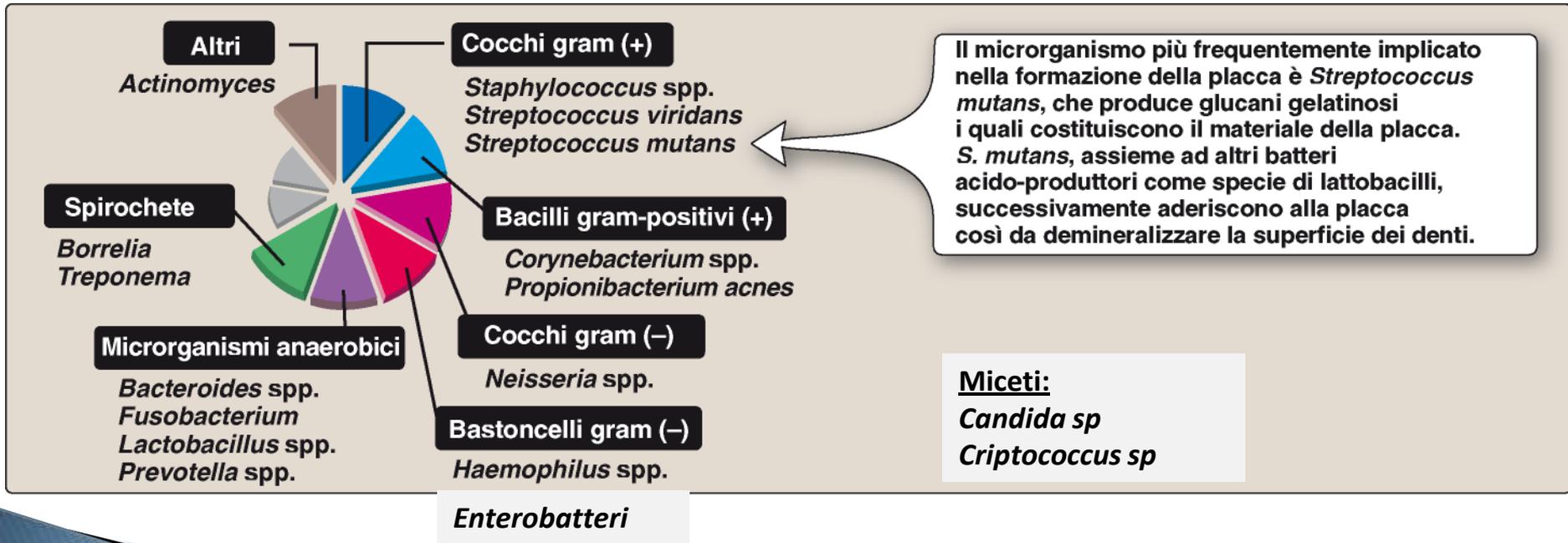


*S. epidermidis*> *S. aureus*> *Corinebatteri* aerobici (difteroidi)> *Str. pneumoniae*.

# CAVO ORALE

Bocca e naso albergano molti microrganismi sia aerobi che anaerobi. I più comuni nella bocca sono gli *Streptococchi*, seguiti da *Corinebatteri* aerobi, *S. aureus* e *S. epidermidis*.

*Str. pneumoniae*, presente nel nasofaringe di molti individui, può infettare le vie respiratorie profonde e causare una polmonite batterica.

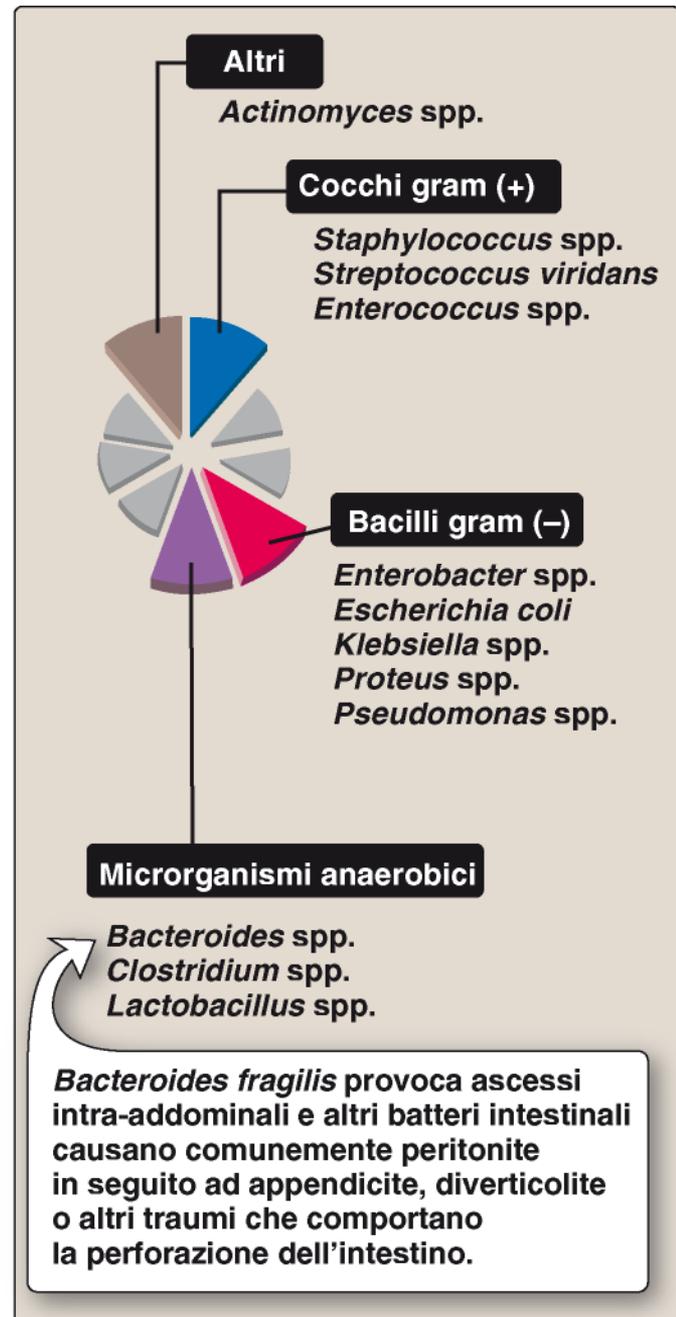


# TRATTO GASTRO- INTESTINALE

Nello stomaco enzimi gastrici e pH acido rendono bassa la densità di microrganismi.

La densità aumenta nell'intestino (fino a  $10^{11}$ /gr nel crasso).

>99% anaerobi

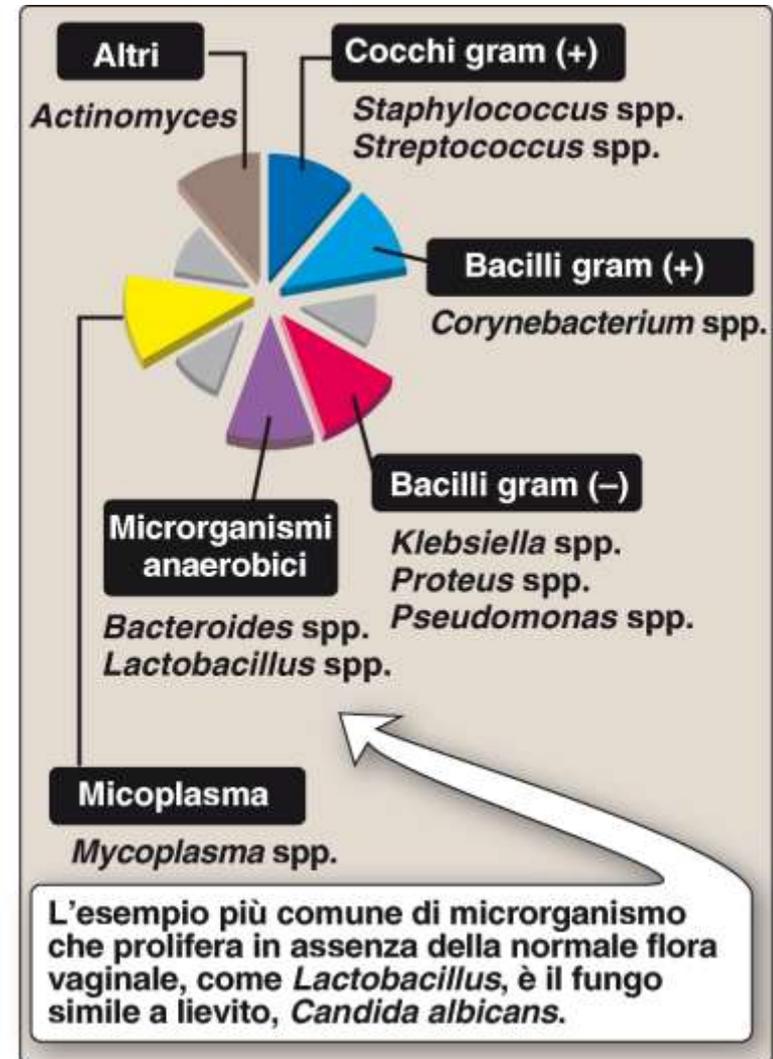


# TRATTO UROGENITALE

Nel rene e nella vescica l'urina è sterile, tuttavia il tratto inferiore dell'uretra può essere contaminato dagli stessi MO che colonizzano la cute esterna.

Nella vagina il pH è mantenuto basso dai *Lattobacilli*, componenti primari della flora. Se questi diminuiscono, il pH cresce e favorisce l'invasione di specie potenzialmente patogene (es: *Candida*)

Miceti:  
*Candida sp*  
*Criptococcus sp*



# LE INFEZIONI

**Lo sviluppo di TUTTE le malattie (di origine batterica, virale o micetica) procede con le stesse tappe.**

- 1. Contatto**
- 2. Penetrazione**
- 3. Colonizzazione**
- 4. Effetto patogeno**

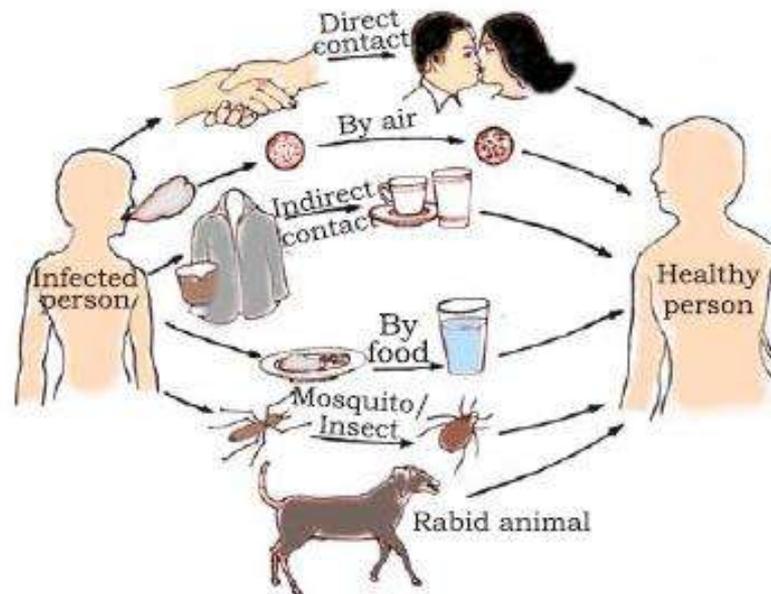
**La patogenicità di un MO dipende dal suo successo nel completare TUTTE queste fasi.**

# 1. CONTATTO

Perché una malattia infettiva si possa instaurare, l'ospite e l'agente infettante devono venire a contatto.

La **FONTE** dei microrganismi può essere costituita da altri esseri umani, da animali o dall'ambiente inanimato.

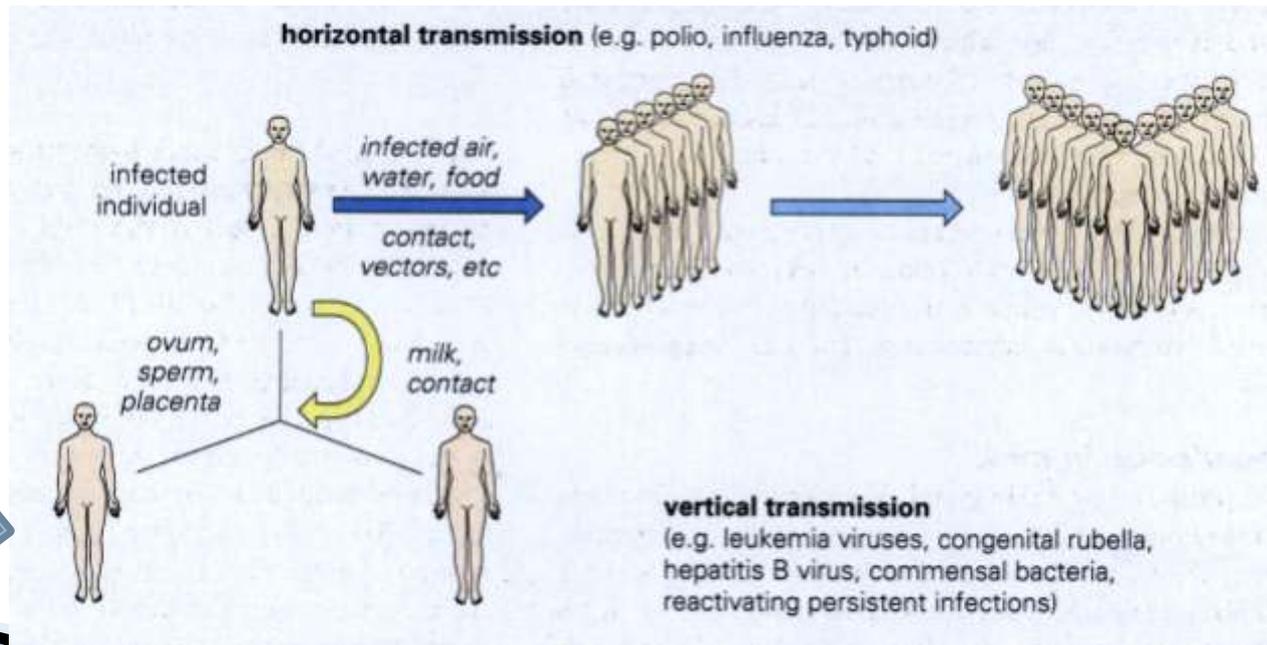
L'infezione può essere **esogena** o **endogena** (da microbiota normale) e avvenire attraverso varie **VIE DI TRASMISSIONE**:



# VIE DI TRASMISSIONE DELLE INFEZIONI

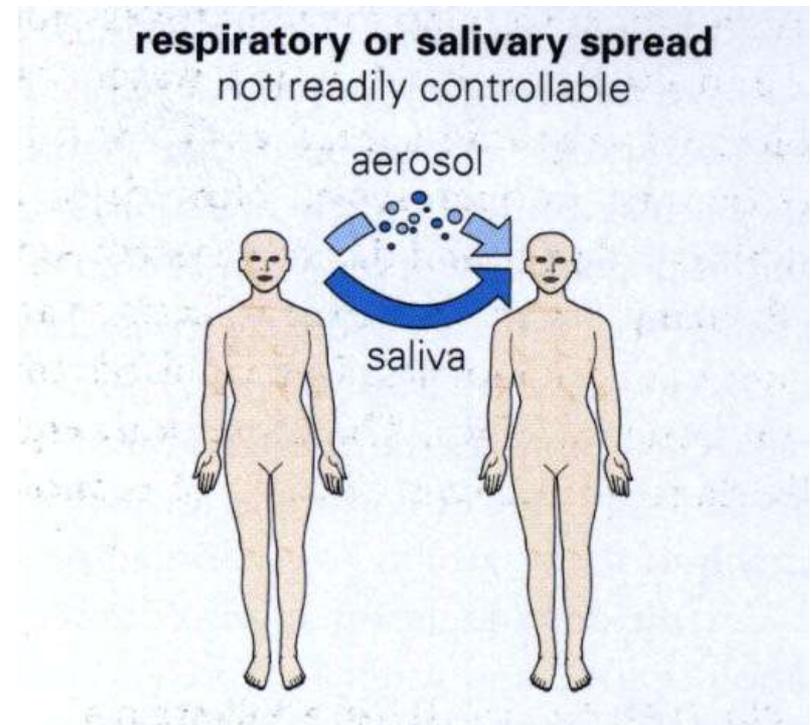
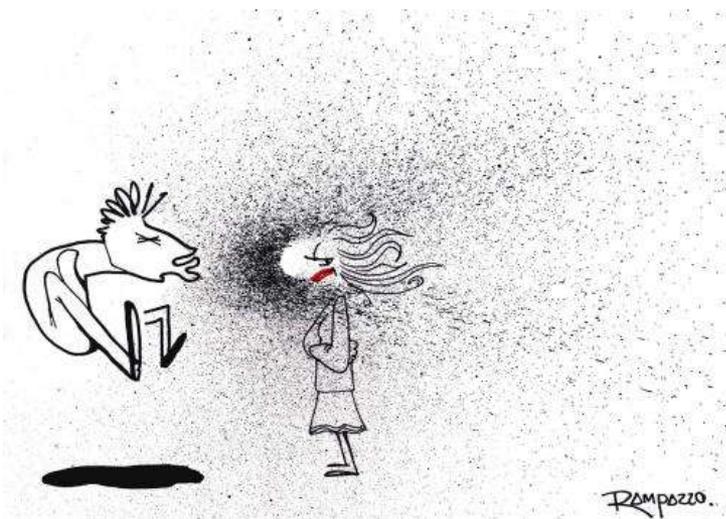
**ORIZZONTALE:** da ospite a ospite della stessa generazione.

**VERTICALE:** da madre a figlio



**Via aerea o respiratoria:** MO escreto con starnuti, tosse, ecc. (goccioline di saliva) anche se il soggetto è asintomatico. Probabilmente la trasmissione più comune.

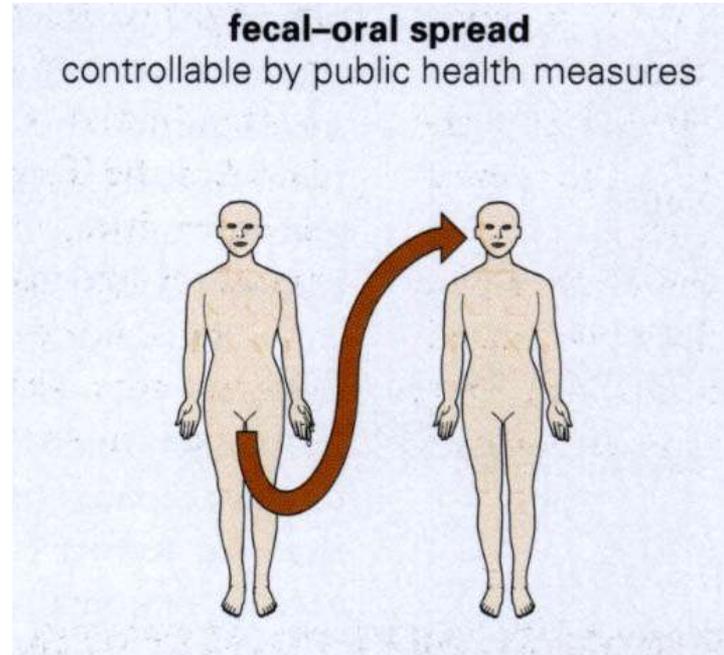
E' necessario un contatto stretto per la trasmissione. Questo è uno dei motivi per cui le infezioni respiratorie sono più comuni d'inverno, quando molte persone affollano luoghi chiusi.



**Es: tubercolosi, influenza.**

**Via oro-fecale:** Altra comune causa di trasmissione.

La resistenza del MO alla inattivazione nel tratto gastrointestinale è correlato alla sua struttura (pH acido dello stomaco e proteasi intestinali).

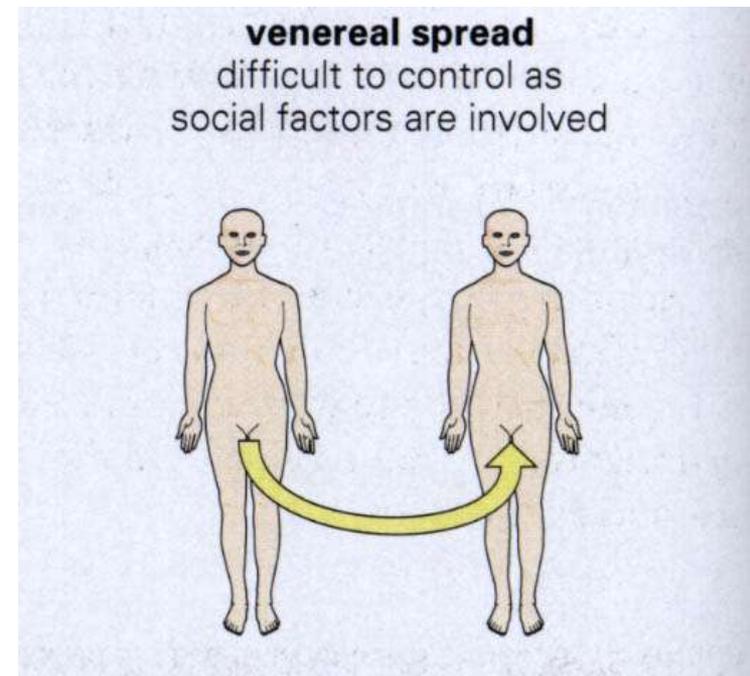


**Es: colera, epatite.**

NB - I MO che infettano il tratto gastrointestinale possono venire escreti per molto tempo, anche dopo che i sintomi della malattia non sono più visibili (portatore asintomatico).

## Via sessuale o venerea :

Contatto sessuale. Lacerazioni e piccole lesioni della mucosa facilitano la trasmissione.



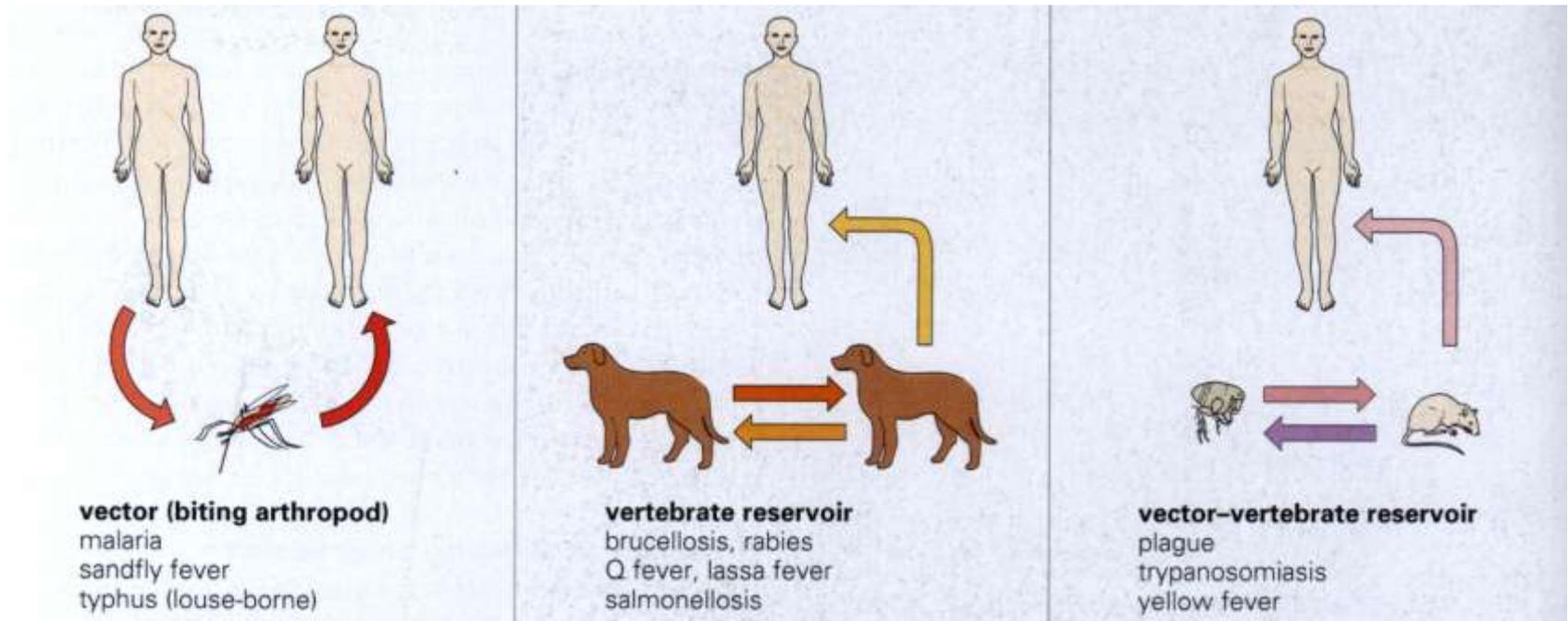
Es: sifilide, AIDS, papillomi.

## Via iatrogena:

Collegata a pratiche mediche invasive. **Interventi chirurgici, dentistici,** Lesioni e abrasioni meccaniche degli strati superficiali del derma. Trasmissione mediante **siringhe** e contaminazione con sangue infetto.

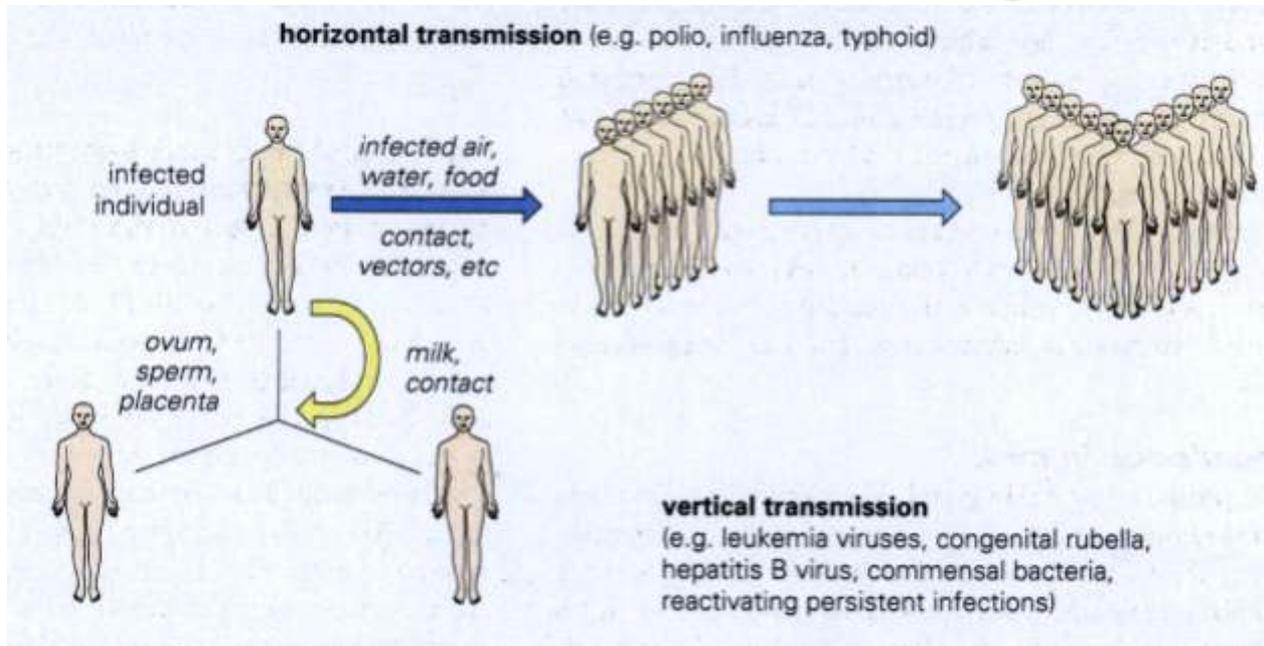
## Trasmissione mediante vettori o Zoonosi:

Trasmesse da artropodi (Morsi di insetti) o mammiferi (infezioni zoonotiche: infezioni i cui ospiti naturali sono animali, e l'uomo rappresenta un ospite terminale.)



Es: malaria, rabbia.

# Trasmissione VERTICALE: da madre a figlio



**Es: epatiteB, AIDS.**

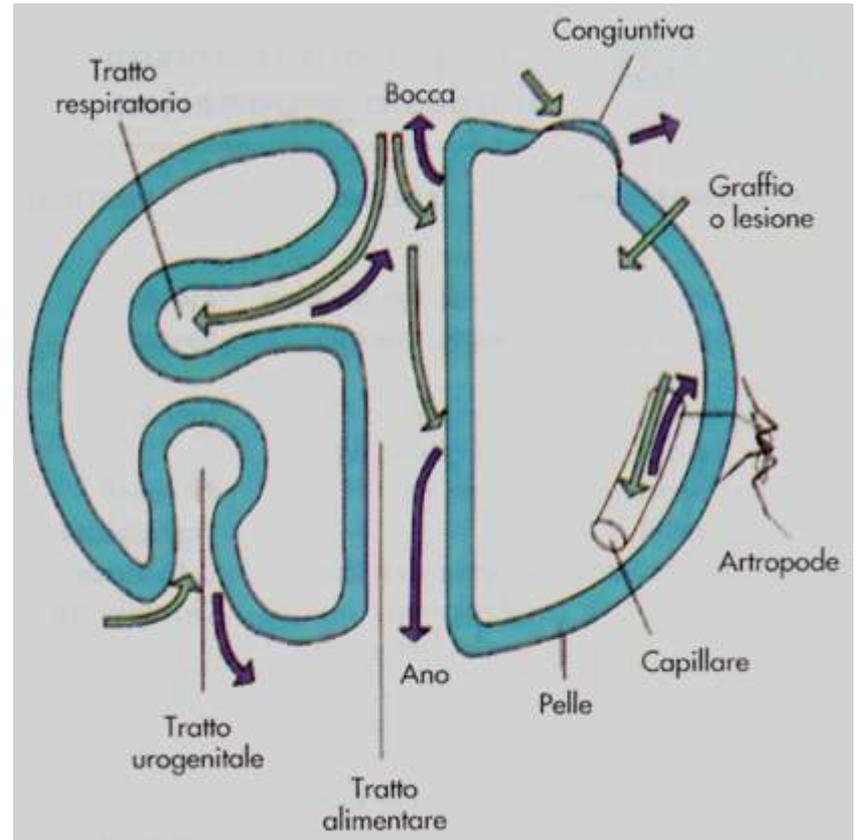
**Via Transplacentare** = attraverso la placenta. Causa infezioni congenite

**Via Perinatale** = acquisita mentre il feto attraversa il canale del parto infettato o durante l'allattamento

## 2. PENETRAZIONE

Per causare una malattia infettiva, l'agente patogeno deve entrare nel relativo ospite: occorre pertanto che si verifichi **l'entrata a livello profondo** attraverso app. digerente o respiratorio, o un varco nei meccanismi di difesa dell'ospite.

(Es: taglio nella pelle, puntura di insetto, immunosoppressione, traumi, interventi chirurgici, ecc)



# 3. COLONIZZAZIONE

Dopo la penetrazione, l'agente infettivo deve essere in grado di **crescere**, colonizzando permanentemente o transitoriamente l'ospite.

Comincia una serie di interazioni tra l'ospite e l'agente invasore, che determina se si svilupperanno i sintomi della malattia e se l'agente permarrà nei tessuti in modo asintomatico.

**Tre fattori determinano esito infezione:**

1. La carica infettante
2. Il grado di patogenicità dell'agente infettivo
3. Lo stato delle difese dell'ospite

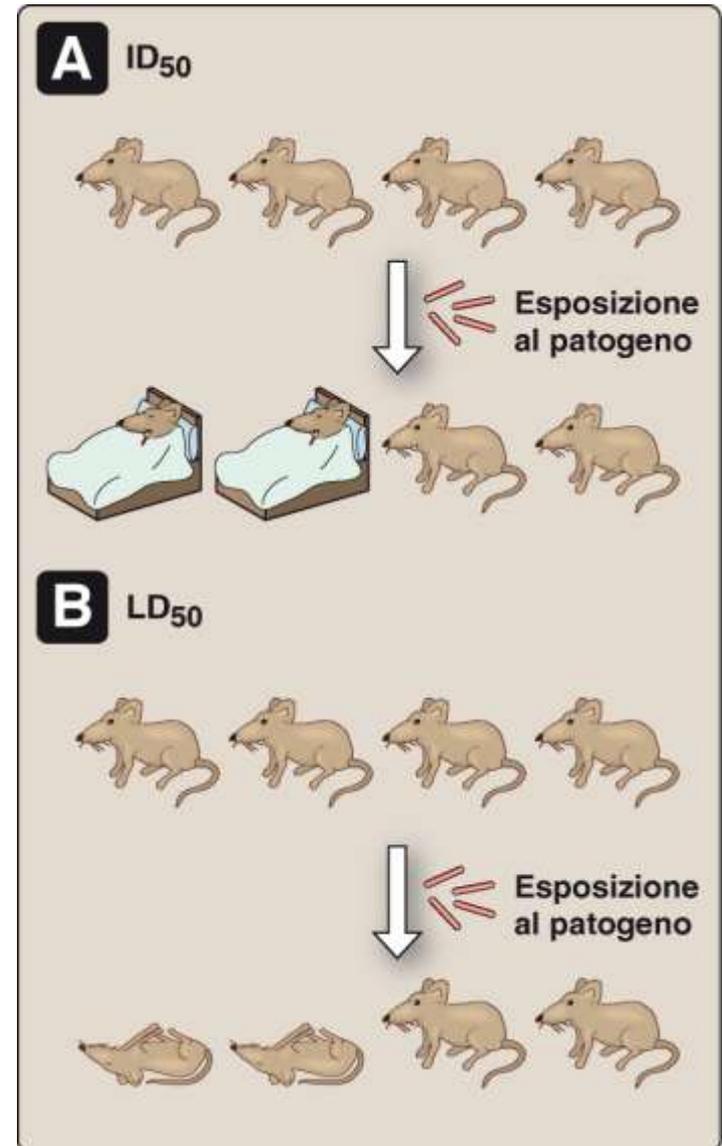
# 4. PATOGENICITÀ

**VIRULENZA** = grado di patogenicità di un MO

Qualche definizione:

**ID50**

**LD50**



# PATOGENESI BATTERICA

**FATTORI DI VIRULENZA** = caratteristiche di un batterio che incrementano la sua patogenicità, ovvero la capacità di causare malattia.

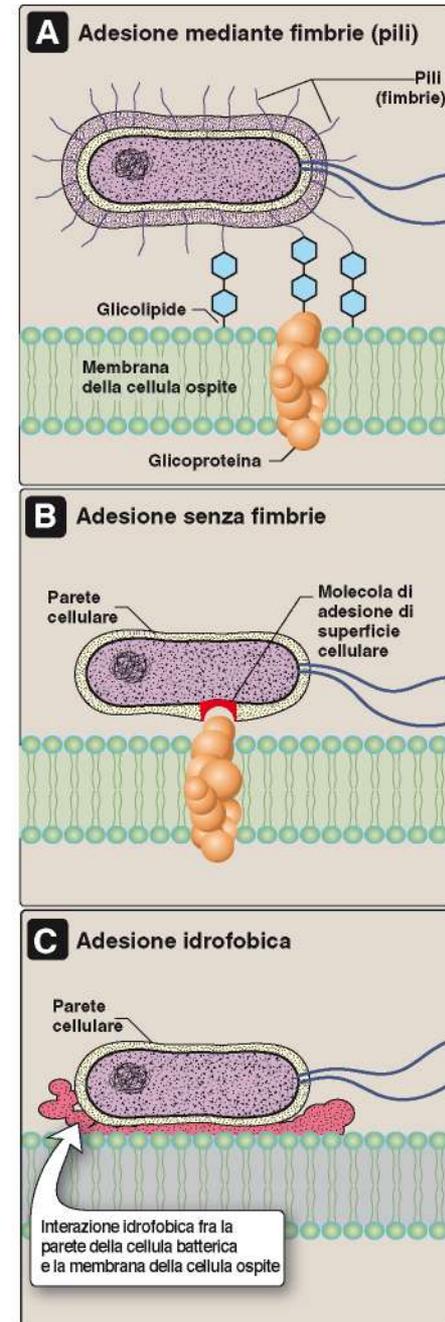
1. Fattori che favoriscono la **PENETRAZIONE** nell'ospite
2. Fattori che favoriscono la **ADESIONE**
3. Fattori che favoriscono l'**INVASIONE**
4. Produzione di **TOSSINE**

# 1. Penetrazione nell'ospite

Rappresenta la prima fase che il batterio deve affrontare per potersi impiantare. Deve superare fagocitosi, ambienti acidi (stomaco, tratto urogenitale), enzimi di saliva, stomaco e intestino. I batteri che possiedono una **CAPSULA** polisaccaridica esterna hanno una maggiore probabilità di sopravvivenza.

# 2. Adesione alle cellule dell'ospite

Alcuni batteri hanno strutture (**PILI** o **FIMBRIE** o **ADESINE** o molecole di adesione o pareti idrofobiche) che consentono di non essere eliminati dagli organi. L'adesione consente a ogni cellula batterica di formare una colonia (Es: i ceppi di *Neisseria gonorrhoeae* senza pili non sono patogeni)



### 3. Invasività

Sono capaci di entrare nelle cellule dell'ospite o penetrare le superfici della mucosa, propagandosi dal sito iniziale dell'infezione.

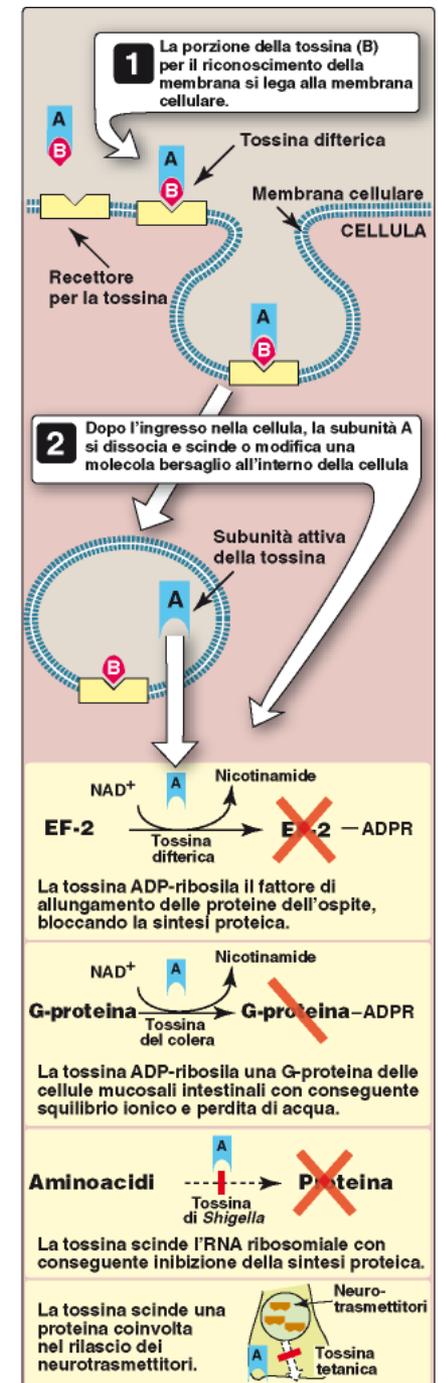
Favorita da numerosi **ENZIMI BATTERICI** (*collagenasi, ialuronidasi, ecc*) che degradano i componenti della matrice extracellulare. L'invasione è seguita dall'infiammazione, che può essere piogena (pus) o granulomatosa (lesioni nodulari).

### 4. Tossine batteriche

Alcuni batteri causano malattie perché producono tossine: **ESOTOSSINE** e **ENDOTOSSINE**.

# ESOTOSSINE

- Sono **PROTEINE** secrete sia dai Gram+ che dai Gram-
- Includono alcune tra le sostanze più tossiche tra quelle conosciute.
- Essendo proteine, sono **TERMOLABILI** ovvero inattivate da riscaldamento a 60°C (tranne enterotossina stafilococcica e tossina ST di *E. coli*).
- Di solito hanno **2 componenti**: una responsabile del legame alla cellula e l'altra responsabile dell'effetto tossico (Es: tossina difterica, enzima che blocca la sintesi proteica)
- Il trattamento con formaldeide distrugge l'attività tossica ma non influisce sulla loro antigenicità: **TOSSOIDI**, utili per i vaccini.
- Spesso i geni codificanti le esotossine sono trasportati da plasmidi o batteriofagi temperati (Es: gene Tox di *Corynebacterium diphteriae*)



# ENDOTOSSINE

Sono **LIPOPOLISACCARIDI** (LPS), non sono secrete, ma sono componenti della membrana esterna dei batteri Gram- .

Sono **TERMOSTABILI**.

Liberate nell'ospite in seguito alla lisi della cellula batterica.

Componenti:

1. Catene polisaccaridiche esterne (Antigene O o antigene somatico)
2. Polisaccaride interno (core o nucleo polisaccaridico)
3. Componente lipidico rivolto verso l'interno (lipide A) responsabile degli effetti tossici.

Effetti principali: febbre, shock, ipotensione e trombosi (SHOCK SETTICO)

Questi effetti sono prodotti indirettamente dall'attivazione dei macrofagi, con il rilascio delle **citochine**, attivazione del **complemento** e attivazione della cascata della **coagulazione**.

# Struttura LPS

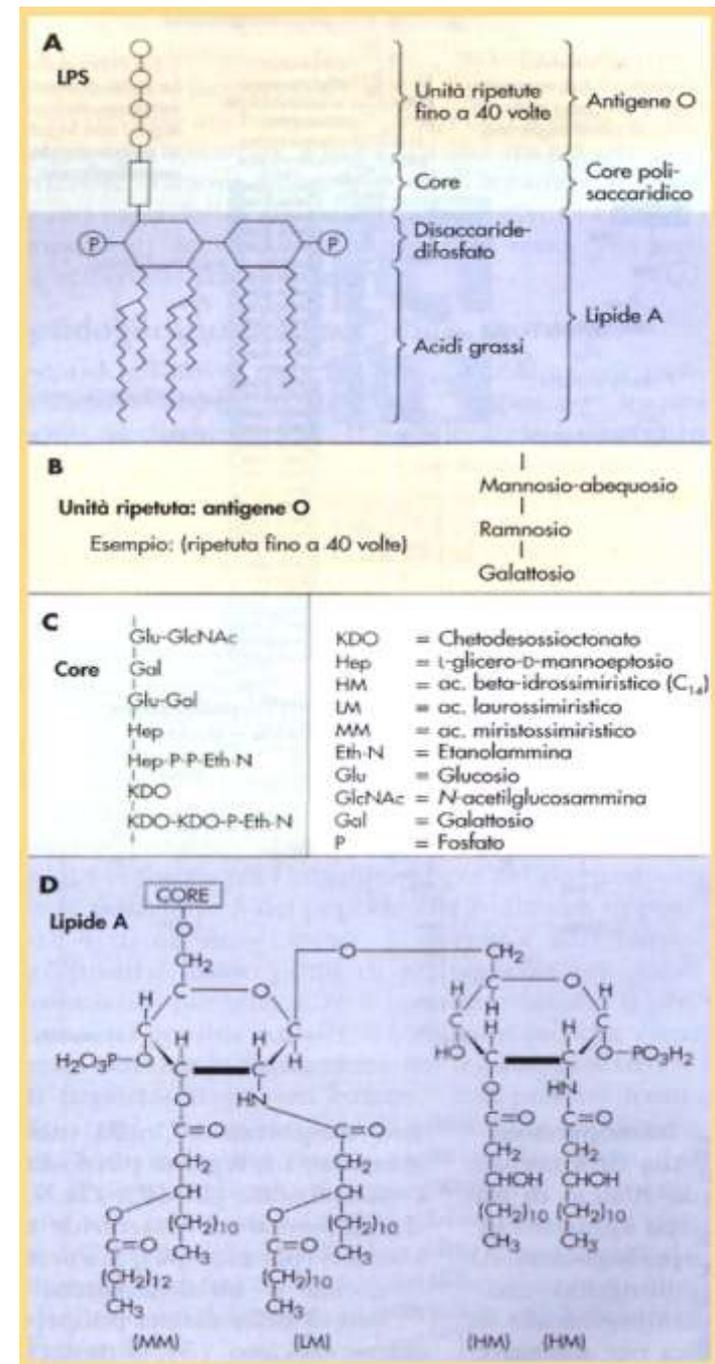
E' presente solo nei batteri Gram -

E' l' **ENDOTOSSINA**, fattore di virulenza che caratterizza la loro azione patogena.

**Antigene O**: catene laterali variabili come tipo e numero di zuccheri (fino a 50-100) proiettate verso l'esterno (antigene somatico O), permette di distinguere tra sierotipi (ceppi) di una stessa specie batterica.

**Core**: nucleo polisaccaridico costituito da zuccheri

**Lipide A**: porzione tossica, inserito nella membrana esterna, formato da un disaccaride di glucosammina fosforilata e acidi grassi.



# PATOGENESI VIRALE

I virus possono replicarsi solo parassitando cellule viventi, quindi il primo passo è quello di penetrare ALL'INTERNO delle cellule di un organismo.

1. **CONTATTO**: attraverso le stesse vie usate da altri MO, i virus entrano in contatto con i recettori posti sulle cellule (es: epitelio respiratorio)
2. **PENETRAZIONE**: nel sito di entrata (sito primario) i virus “entrano” nelle cellule
3. **REPLICAZIONE**: i virus non “colonizzano”, ma si riproducono parassitando le cellule infettate
4. **FATTORI DI PATOGENICITA'**: la replicazione virale stessa danneggia la cellula in vari modi

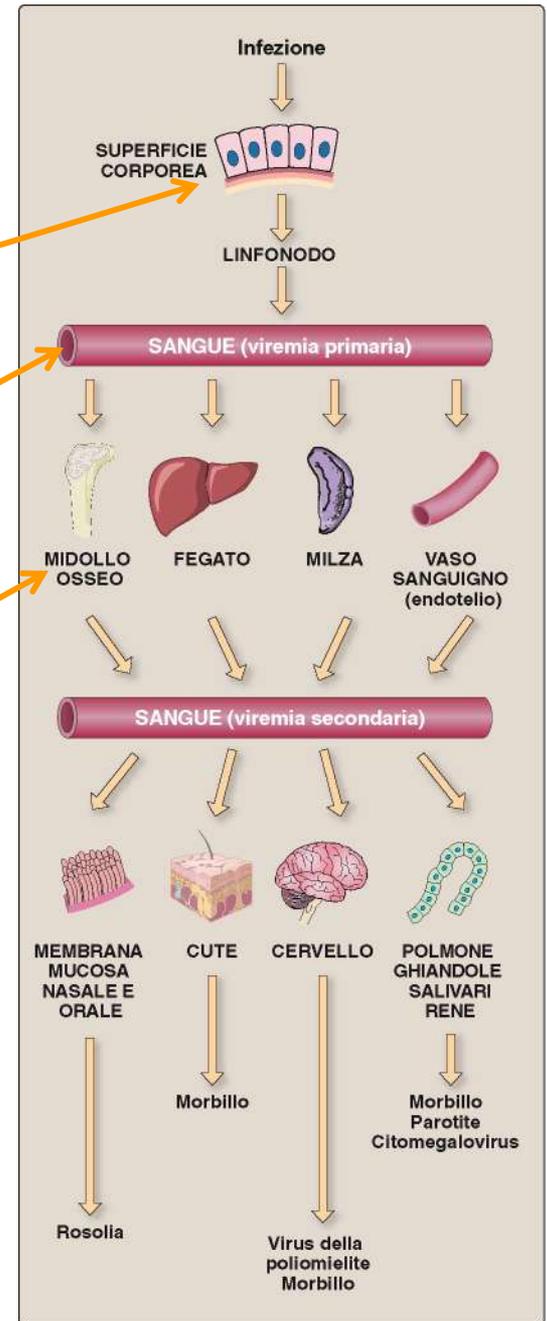
# PATOGENESI VIRALE

Le vie di ingresso sono simili a quelle usate dai batteri (lesioni della cute, vie respiratorie, tratto gastrointestinale, tratto urogenitale). Alcuni virus restano localizzati nel **sito primario**.

Il circolo ematico e il sistema linfatico sono le principali vie di diffusione del virus nell'organismo (**viremia primaria**).

Il **sito secondario** di infezione dipende dal tropismo del virus per alcune cellule (recettori del tessuto bersaglio).

Può esserci **un'ulteriore diffusione**, con viremia secondaria e trasmissione ad altri organi, che dipende dal tropismo virale, dai tessuti che producono la progenie virale e dai liquidi in cui viene riversata.



# PATOGENESI VIRALE: DANNO ALLE CELLULE INFETTATE

La patogenesi virale è associata al danno **DIRETTO** e **INDIRETTO** causato dall'azione del virus.

## 1. **Danno DIRETTO = azione CITOPATOGENA**

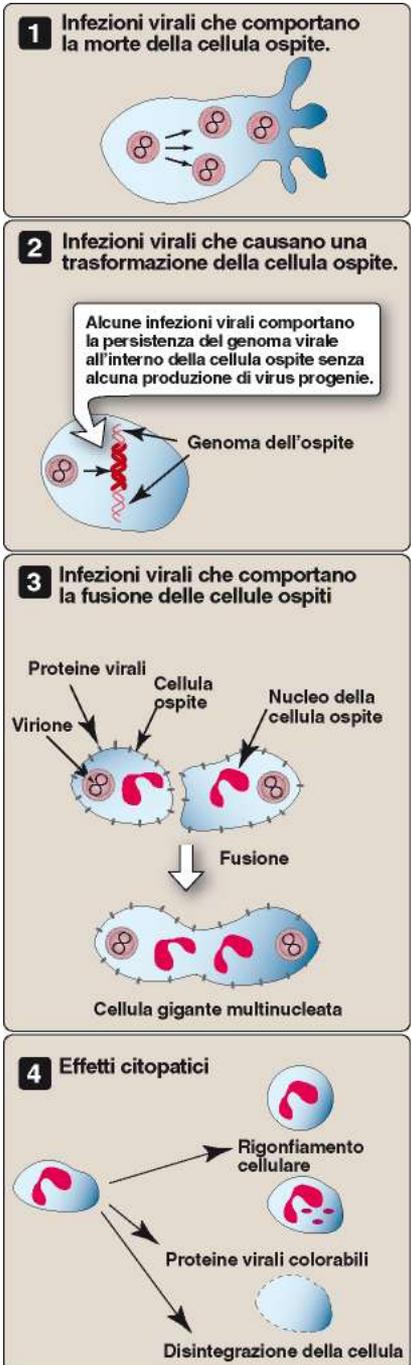
- Replicazione virale nelle cellule
- Proteine virali citotossiche
- Inibizione della sintesi macromolecolare della cellula
- Accumulo di proteine e strutture virali
- Alterato metabolismo cellulare (es: immortalizzazione, trasformazione)

**EFFETTO CITOPATICO (CPE)**

# Danno DIRETTO (CPE)

I danni diretti che un virus può causare sono diversi, a seconda dell'evoluzione dell'infezione virale in una cellula.

1. Infezione **produttiva** (litica): morte cellulare, citolisi
2. Infezione **abortiva**: infezione fallita, nessun effetto
3. Infezione **persistente**: senza morte cellulare, distinta in:
  - **cronica** (senescenza)
  - **latente** (nessun effetto)
  - **trasformante** (immortalizzazione, oncogenesi)



**Il DANNO cellulare/tissutale solo in parte è DIRETTO (CPE).**

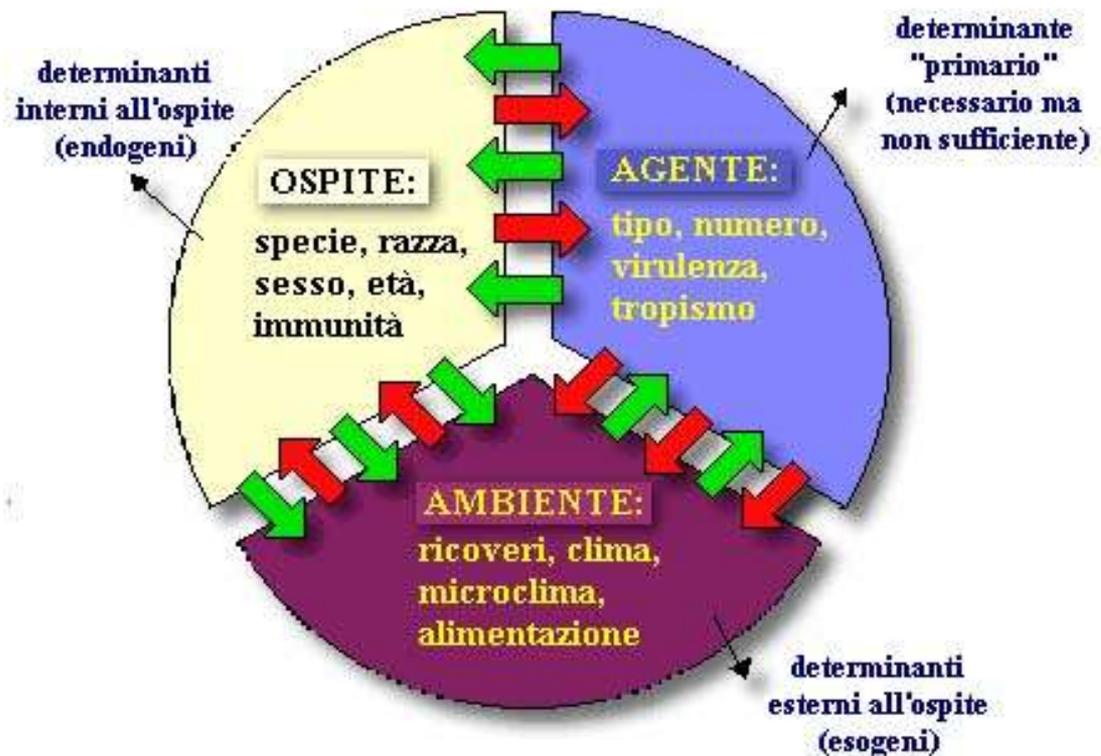
**In parte è INDIRETTO, dovuto alla risposta immune del soggetto (IMMUNOPATOLOGIA).**

*Es: epatite A; i sintomi iniziano quando si innesca la risposta immune che distrugge gli epatociti infettati.*

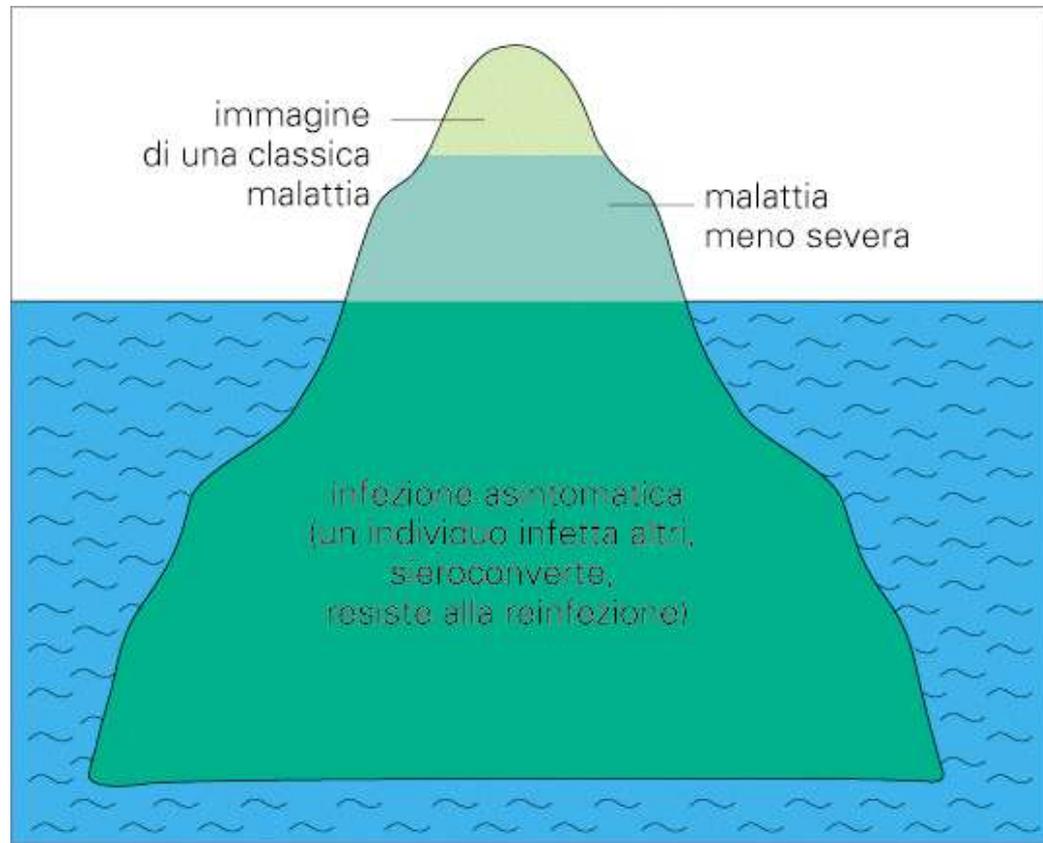
**IMPORTANTE:** non tutti gli individui suscettibili in una popolazione vengono infettati, non tutti i soggetti infettati sviluppano malattia, la malattia può avere presentazione e complicazioni diverse.

La malattia deriva dalle interazioni fra diversi determinanti

Schema di alcuni possibili determinanti di una malattia infettiva



FREQUENZA DI MALATTIA CLINICAMENTE EVIDENTE	
infezione	% con malattia clinicamente evidente*
<i>Pneumocystis jiroveci</i> **	0
Poliomielite (bambini)	0.1–1.0
Virus di Epstein–Barr (bambino di 1-5 anni)	1.0 <sup>†</sup>
rosolia	50
influenza (giovane adulto)	60
pertosse tifo malaria antrace	} >90
gonorrea (maschio adulto) morbillo	} 99
rabbia HIV (?)	} 100
*infezione primaria **precedentemente <i>P. carinii</i> <sup>†</sup> 30-75% nei giovani adulti	



**Il concetto di “iceberg” della malattia infettiva**