

3. Le malattie infettive



Argomenti trattati:
patogenesi delle malattie infettive, meccanismi di danno da agenti virali e batterici.

Pur disponendo attualmente di vaccini e farmaci efficaci, le malattie infettive continuano a rappresentare un importante problema sanitario globale:

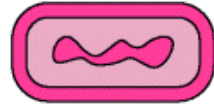
- nei paesi a reddito medio-alto, sono un'importante causa di morte in soggetti anziani e/o immunodepressi, e generalmente in pazienti affetti da malattie croniche debilitanti;
- nei paesi a basso reddito, cinque fra le prime dieci cause di morte sono malattie infettive (malattie respiratorie, enteriti acute, e malaria), e colpiscono soprattutto l'età infantile a causa della malnutrizione e dell'insufficiente assistenza sanitaria.

Agenti infettivi



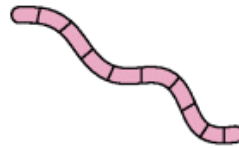
Virus

Obligate intracellular pathogen
e.g. Influenza
(20–800 nm)



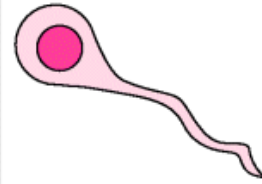
Bacterium

Prokaryote – no nucleus
Multiple life styles
e.g. Staphylococcus
(0.2–20 μm)



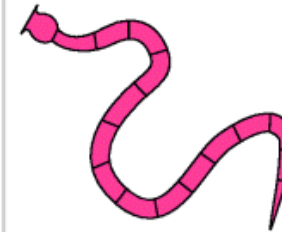
Fungus

Eukaryote – has nucleus
e.g. Candida
(2 μm –cm)



Protozoal parasite

Usually two or more hosts
e.g. Malaria
(10–200 μm)



Multicellular parasite

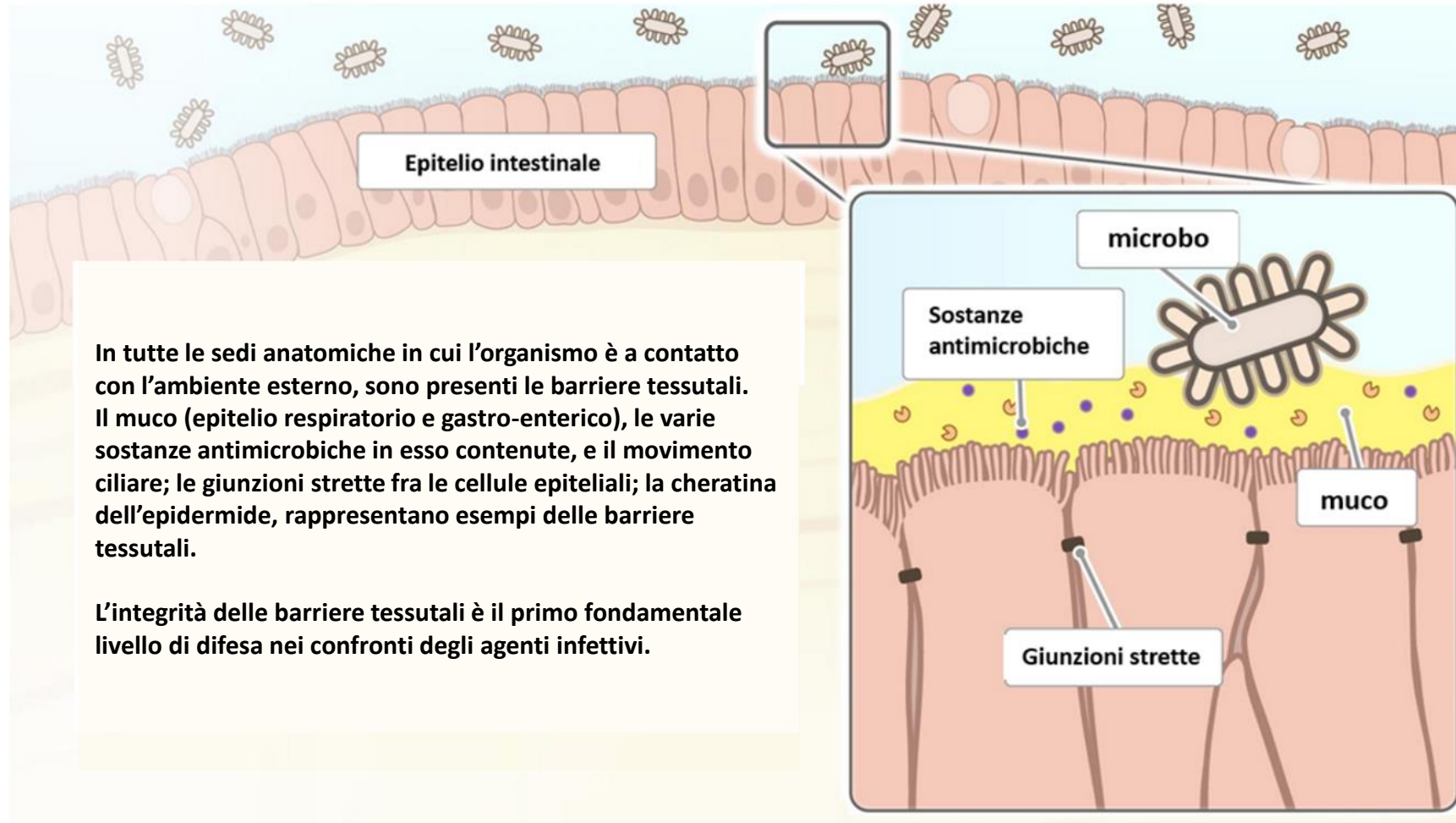
Multiple life cycles
e.g. Tapeworm
(1 cm–3 m)

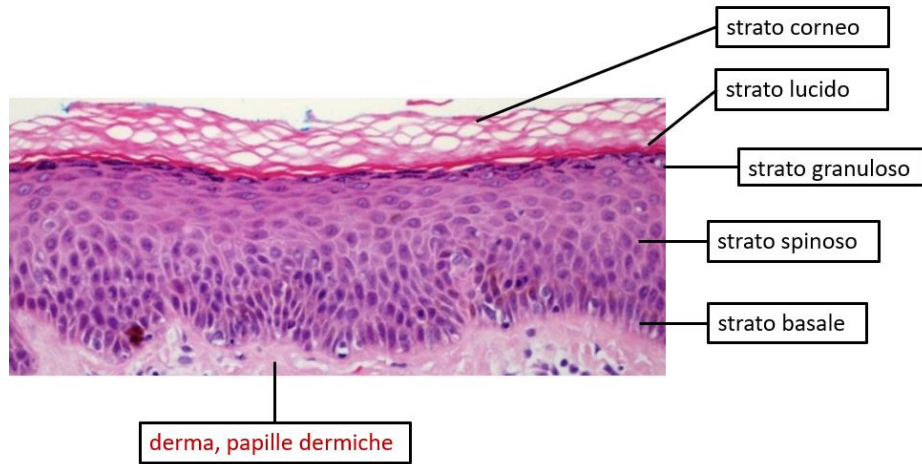
Principi di patogenesi microbica: agenti patogeni e agenti opportunisti.

- In molti casi, le malattie infettive sono causate da **agenti patogeni** veicolati da altre persone, animali, insetti, o presenti nell'ambiente; gli agenti patogeni di regola non fanno parte del normale microbiota, e hanno varie caratteristiche biologiche che li rendono capaci di provocare malattia (**virulenza**).
- Malattie anche gravi possono però essere sostenute da componenti del normale microbiota che operano come **agenti opportunisti**, qualora le normali difese dell'ospite siano compromesse.

In entrambi i casi, l'infezione inizia col superamento delle difese dell'ospite: gli agenti patogeni lo fanno grazie alle loro caratteristiche di virulenza, mentre gli agenti opportunisti approfittano di una condizione di compromissione delle difese.

I meccanismi di difesa dell'ospite: le barriere tessutali e il sistema immunitario





L'epitelio cheratinizzato intatto opera da barriera meccanica, e la sua azione è potenziata dal pH acido e dalla produzione di acidi grassi e piccoli peptidi (defensine) con attività antimicrobica.

Sede	Barriere tessutali	Cause di superamento delle barriere	Agenti patogeni (esempi)
cute	Integrità dell'epidermide	Difetti strutturali (traumi, ustioni, ulcere)	<i>Staphylococcus aureus, Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa</i>
		Punture d'ago	<i>HIV, HBV, HCV</i>
		Artropodi e morsi di animali	<i>Febbre gialla, Peste, Malattia di Lyme, Malaria, Rabbia</i>
		Penetrazione diretta	<i>Schistosoma</i>

- Nella maggior parte dei casi, le infezioni cutanee iniziano da un danneggiamento meccanico dell'epidermide.

Sede	Barriere tessutali	Cause di superamento delle barriere	Agenti patogeni (esempi)
Apparato gastroenterico	Integrità epiteliale	Adesione e proliferazione locale	<i>Vibrio cholerae, Giardia</i>
		Adesione e invasione locale	<i>Salmonella, Shigella, Campylobacter</i>
		Captazione da parte di cellule M	<i>Poliovirus, Shigella, Salmonella</i>
	Secrezione acida	Cisti e uova acido-resistenti	<i>Molti protozoi ed elminti</i>
	Peristalsi	Ostruzione intestinale, ileo, aderenze	<i>Vari batteri aerobici e anaerobici (E. coli, Bacteroides)</i>
Secrezione biliare e pancreatica	Rivestimento microbico resistente	<i>HAV, rotavirus, norovirus</i>	
Microbiota	Uso di antibiotici ad ampio spettro	<i>Clostridioides difficile</i>	

- Le infezioni del tratto GE possono derivare dal superamento delle difese locali da parte dell'agente patogeno, o da componenti del microbiota (opportunisti) qualora le difese locali siano compromesse.
- Molti agenti patogeni sono trasmessi con alimenti/bevande contaminate con materiale fecale (via oro-fecale) e la loro virulenza è legata a:
 - produzione di tossine, anche in assenza di colonizzazione (*staphylococcus aureus*)
 - colonizzazione e produzione di tossine (*Vibrio cholerae, E. coli enterotossici*)
 - adesione e invasione (della lamina propria) (*Salmonella, Shigella*)

Cellule M: sottopopolazione del MALT (Tessuto Linfoide Associato alle Mucose), localizzata nella mucosa nei tratti sovrastanti le placche di Peyer (sottomucosali); le cellule M sono implicate (indirettamente) nella presentazione di antigeni da parte dei macrofagi a cellule Th (che a loro volta stimoleranno la produzione di IgA).

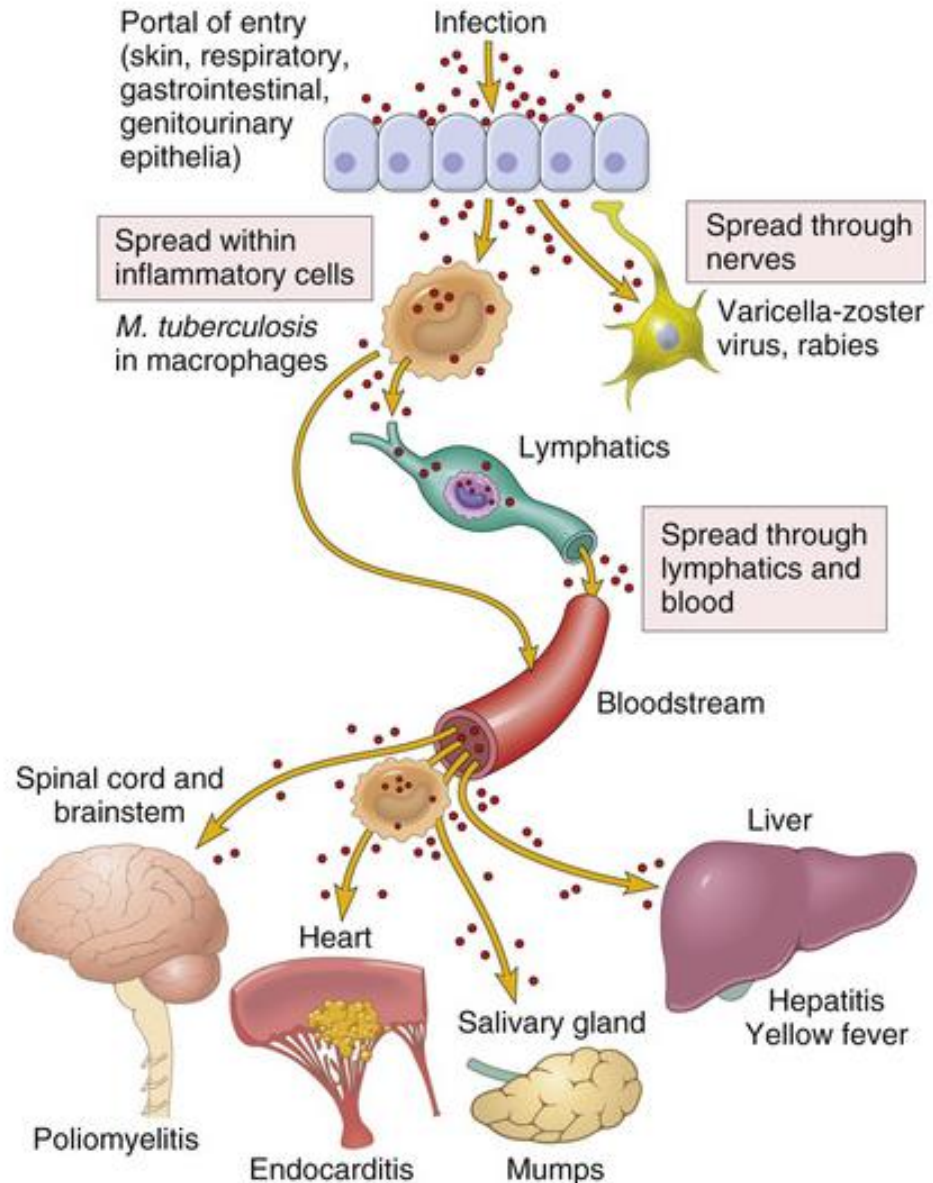
Sede	Barriere tessutali	Cause di superamento delle barriere	Agenti patogeni (esempi)
Apparato respiratorio	Clearance muco-ciliare	Adesione e proliferazione locale	<i>Virus influenzale</i>
		Paralisi ciliare da tossine	<i>Hemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis</i>
	MØ residenti	Resistenza alla degradazione fagocitaria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

- Moltissimi agenti infettivi (virus, batteri, miceti) presenti nell'aerosol sono costantemente inalati. Le particelle più grandi sono intrappolate dall'apparato muco-ciliare (mucosa nasale e delle vie respiratorie superiori), veicolate alla faringe e quindi deglutite. Le particelle < 5 µ, che raggiungono gli alveoli, vengono fagocitate.
- Gli agenti patogeni possono produrre malattia superando le difese locali:
 - alcuni virus respiratori tramite proteine dell'involucro interagiscono con molecole di superficie delle cellule epiteliali e penetrano in queste ultime (ad es. emagglutinine dei virus influenzali riconoscono ac. sialici; la proteina spike di SARS-CoV-2 riconosce il recettore ACE2).
 - alcuni batteri (*Mycoplasma* e *Bordetella*) producono tossine che danneggiano l'apparato ciliare
 - alcuni batteri (*Mycobacterium*) sopravvivono all'interno dei fagolisosomi
- La compromissione delle difese locali (ad es. fumo di sigaretta, o infezioni delle vie respiratorie alte) favorisce infezioni (e sovra-infezioni) batteriche (e fungine), così come la compromissione delle difese sistemiche (varie condizioni di immunodeficienza).

Sede	Barriere tessutali	Cause di superamento delle barriere	Agenti patogeni (esempi)
Apparato urogenitale	minzione	Ostruzione, adesione e proliferazione locale	<i>E.coli</i>
	microbiota vaginale (lattobacilli)	Uso di antibiotici	<i>Candida</i>
	integrità epidermica ed epiteliale	Adesione e proliferazione locale	<i>Neisseria</i>
		Adesione e invasione	<i>Herpes virus, Lue</i>
		Microtraumatismi	<i>Varie malattie sessualmente trasmesse (ad es. HPV)</i>

- Nell'urina è presente una piccola quantità di batteri a bassa virulenza, e il tratto urinario è protetto grazie al regolare svuotamento minzionale.
- Un'ostruzione al flusso (o il reflusso) di urina è il principale fattore di suscettibilità alle infezioni urinarie.
- L'infezione delle vie urinarie per via ascendente è 10x più frequente nel sesso femminile per motivi anatomici.

Vie di ingresso e di disseminazione degli agenti infettivi

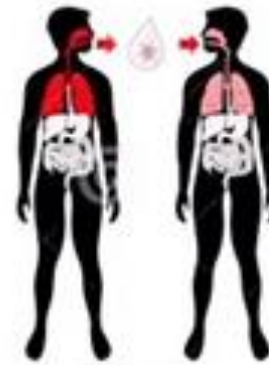


Superata la barriera tessutale, l'agente infettivo in alcuni casi può rimanere localizzato al sito di ingresso; in altri casi, producendo enzimi degradativi, invade i tessuti e si diffonde lungo i vasi linfatici e sanguigni, o i nervi.

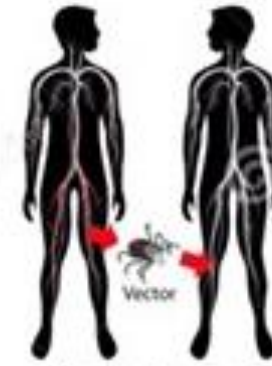
- la più comune via di disseminazione è quella ematica, e le conseguenze dipendono da più variabili:
 - virulenza dell'agente infettivo
 - entità dell'infezione
 - condizioni dell'ospite
- La disseminazione ematica può produrre un grave quadro infiammatorio sistemico detto *sepsi* (febbre, ipotensione e alterazioni dell'emostasi) che può essere fatale.

Vie di trasmissione

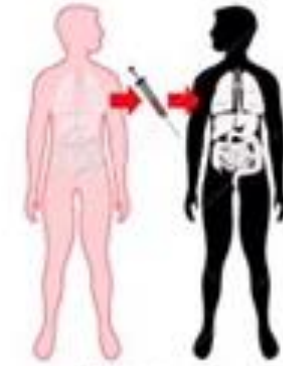
- Il soggetto infetto può rilasciare l'agente infettivo dalla cute, con tosse/starnuti, feci e urina, durante il rapporto sessuale, o tramite insetti vettori.
- Gli agenti infettivi possono essere trasmessi per via respiratoria (aerosol), per via fecale-orale (ingestione di alimenti/bevande contaminati), per via sessuale (virus come HSV, HPV, HIV; batteri come *Treponema* e *Neisseria*; protozoi come *Trichomonas*), o per via materno-fetale (citomegalovirus, rosolia, varicella).



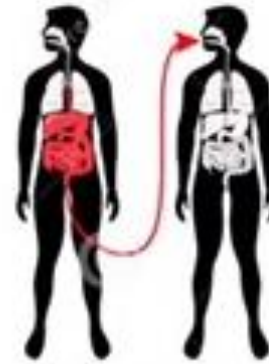
Airborne



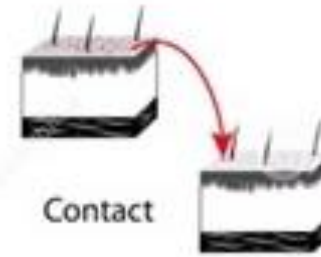
Vector-borne



Iatrogenic



Fecal-oral



Contact

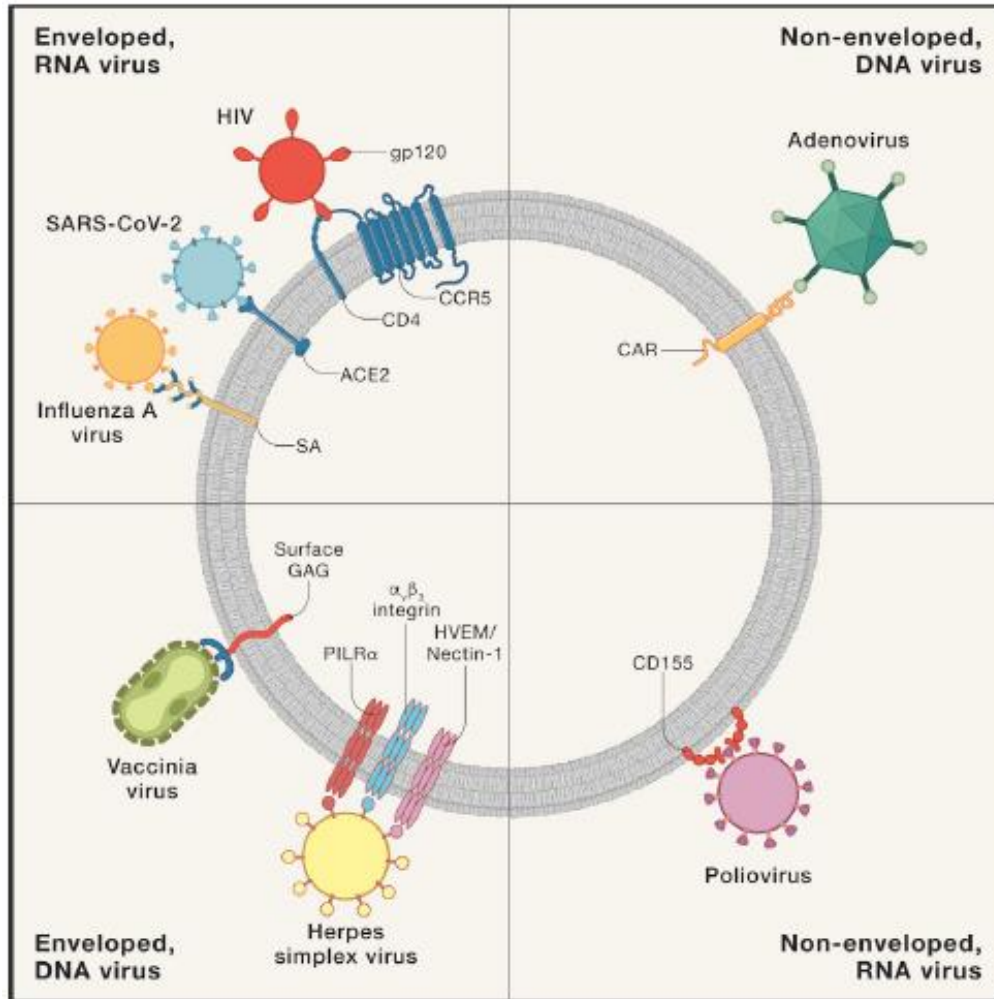


Sexual



Vertical

Patogenesi virale: l'infezione



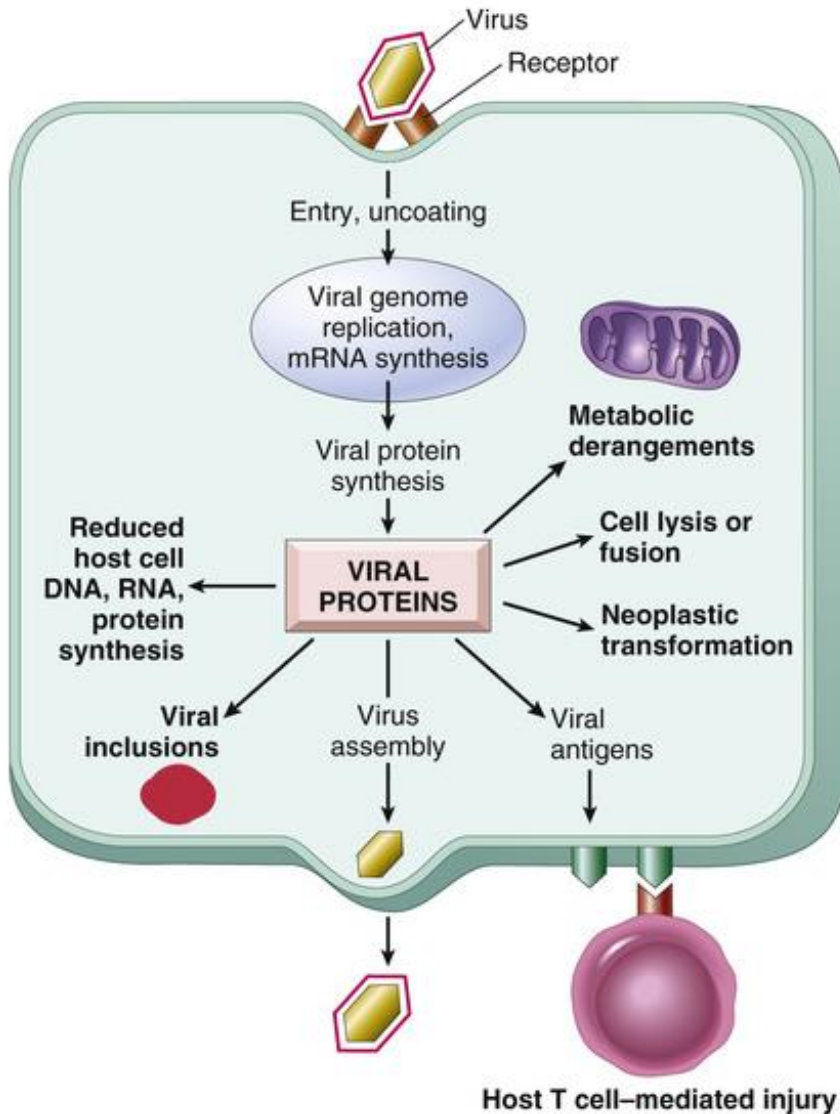
I virus riconoscono vari recettori sulla superficie cellulare (ad es. acidi sialici, gangliosidi e glicosamminoglicani, integrine e altre molecole della superfamiglia delle Ig, molecole MHC, recettori del complemento).

Esempi di recettori cellulari per virus a DNA e RNA

(Morens, Fauci: Cell, 2020)

- **CD4**, co-recettore di TCR; CCR5, recettore per chemochine (cellule T e altre cellule immunitarie) → **HIV**
- **ACE2**, recettore di ACE2 (cellule alveolari, endotelio, cuore, reni, intestino) → **SARS-CoV-2**
- **SA**, acidi sialici di glicoproteine e glicolipidi della superficie cellulare (cellule epiteliali app respiratorio) → **virus influenza A**
- **GAG**, glicosaminoglicani della superficie cellulare → **virus vaccino**
- **PILR α** , **integrin $\alpha_2\beta_2$** , **HVEM** (Herpesvirus entry mediator) → **HV**
- **CD155**, glicoproteina implicata nelle giunzioni aderenti delle cellule epiteliali → **poliovirus**
- **CAR**, Coxsackievirus and adenovirus receptor (vari tessuti, e generalmente cellule epiteliali e endoteliali) → **Coxsackie- adenovirus**

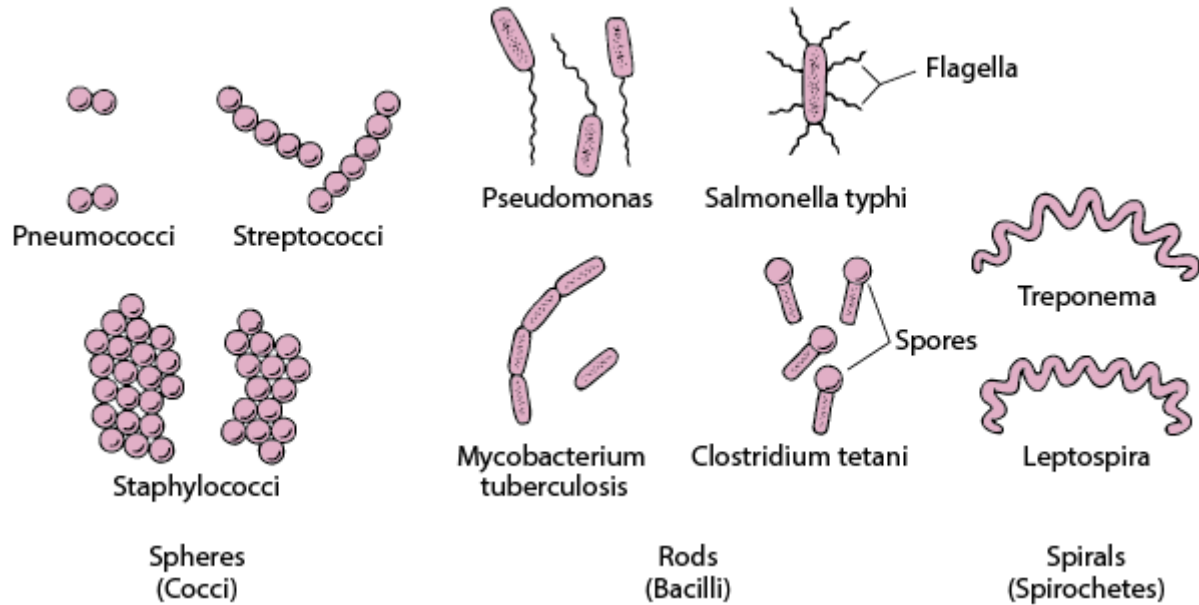
Patogenesi virale: il danno cellulare



Penetrati all'interno della cellula, i virus determinano danno cellulare con vari meccanismi:

- **Effetti citopatici diretti:** (i) **inibizione della sintesi di macromolecole della cellula ospite** (ad es. il poliovirus inattiva la cap-binding protein, essenziale per la traduzione di mRNA della cellula ospite); (ii) **induzione dell'apoptosi** via attivazione di recettori TNFR, o induzione di ER stress, o produzione di proteine pro-apoptotiche.
- **Risposta immunitaria antivirale:** **danno tessutale associato alla risposta CTL.**
- **Trasformazione cellulare (virus oncogeni):** stimolazione della sopravvivenza e della crescita cellulare (espressione di proteine virali capaci di inattivare proteine codificate da oncosoppressori; mutagenesi inserzionale e alterazione dell'espressione dei geni dell'ospite).
- **Inclusioni virali:** **accumulo proteico nucleare o citoplasmatico con possibile presenza di materiale cellulare alterato.**

Patogenesi batterica



- Il danno cellulare/tessutale provocato dai batteri dipende dalla loro capacità di (i) **aderire alle cellule dell'ospite**, (ii) **invadere cellule e tessuti**, e (iii) **rilasciare tossine**.
- I batteri patogeni hanno geni di *virulenza* (spesso raggruppati in clusters), che conferiscono ad essi tali proprietà.
- Il *quorum sensing* è un meccanismo di regolazione dell'espressione genica che opera collettivamente in una popolazione batterica, e può essere implicato nella produzione di tossine, nella produzione di biofilm, nell'espressione di fattori di virulenza.

- **Adesione alle cellule dell'ospite (e alla ECM).** Le *adesine* sono proteine della superficie batterica con cui i microbi aderiscono ai tessuti dell'ospite (ad es. streptococco usa la proteina F e l'ac. teicoico per aderire alla fibronectina sulle cellule e sulla ECM). Anche i *pili* operano come le adesine (ad es. E. coli, nelle infezioni urinarie).
- **Effetti citopatici di batteri intracellulari.** I batteri intracellulari riconoscono proteine di superficie (ad es. il micobatterio riconosce FcR e recettori di C3b), e penetrano nella cellula dove producono vari effetti citopatici: inibiscono la sintesi proteica cellulare, si replicano e determinano la lisi (ad es. E. Coli, Shigella).
- **Tossine batteriche.** Qualsiasi sostanza batterica capace di produrre un danno è denominata *tossina*: **endotossina** (o LPS), componente della membrana esterna dei gram-negativi; **esotossine**, proteine batteriche secrete: enzimi degradativi dei tessuti dell'ospite, tossine che interferiscono con vie di trasduzione del segnale (ad es. tossina dell'antrace, colera, botulismo, tetano). Alcune tossine batteriche agiscono da superantigeni: si legano a porzioni conservate dei recettori TCR e stimolano le cellule T a produrre grandi quantità di citochine che inducono una risposta infiammatoria sistemica.

Modificazioni tessutali associate alle malattie infettive

Tipo di risposta	Meccanismo	Esempi
infiammazione purulenta	<ul style="list-style-type: none"> -↑permeabilità vascolare -marcata infiltrazione di PMN -sostanze chemiotattiche batteriche -pus 	<i>Polmonite (Staphylococcus aureus)</i>
Infiammazione granulomatosa	-risposta cellulo-mediata ad antigeni persistenti	<i>tubercolosi</i>
Reazioni citopatiche-citoproliferative	<ul style="list-style-type: none"> -trasformazione cellulare -necrosi o proliferazione (sincizi) 	<i>HPV</i> <i>Varicella, Zoster</i>
Necrosi tessutale	<ul style="list-style-type: none"> -citotossicità da tossine o lisi -relativa scarsità di cellule infiammatorie -processi rapidamente progressivi 	<i>Gangrena (Clostridium)</i> <i>HBV</i>
Infiammazione cronica/fibrosi	- danno persistente e ripetuto	<i>Epatite virale cronica con cirrosi (HBV e HCV)</i>
Assenza di risposta	- immunodeficienza severa	<i>AIDS</i>

Terminologia

- Tropismo cellulare**: riferito all'agente infettivo, è la capacità di infettare preferenzialmente un determinato tipo cellulare.
- Endemia (endemico)**: malattia costantemente presente in una popolazione/territorio per cause varie, descritta in epidemiologia dalla *prevalenza* (numero eventi/popolazione).
- epidemia, pandemia (epidemico, pandemico)**: epidemia è una malattia umana ad alta incidenza, cioè con un alto numero di nuovi casi in un determinato intervallo di tempo (*incidenza*); quando interessa aree geografiche molto ampie è detta **pandemia**.
- salto di specie (spillover)**: un agente patogeno originariamente adattato ad una specie si adatta ad una nuova specie.
- fomite**: oggetto contaminato da un agente infettivo, che può essere così trasmesso a un nuovo ospite.