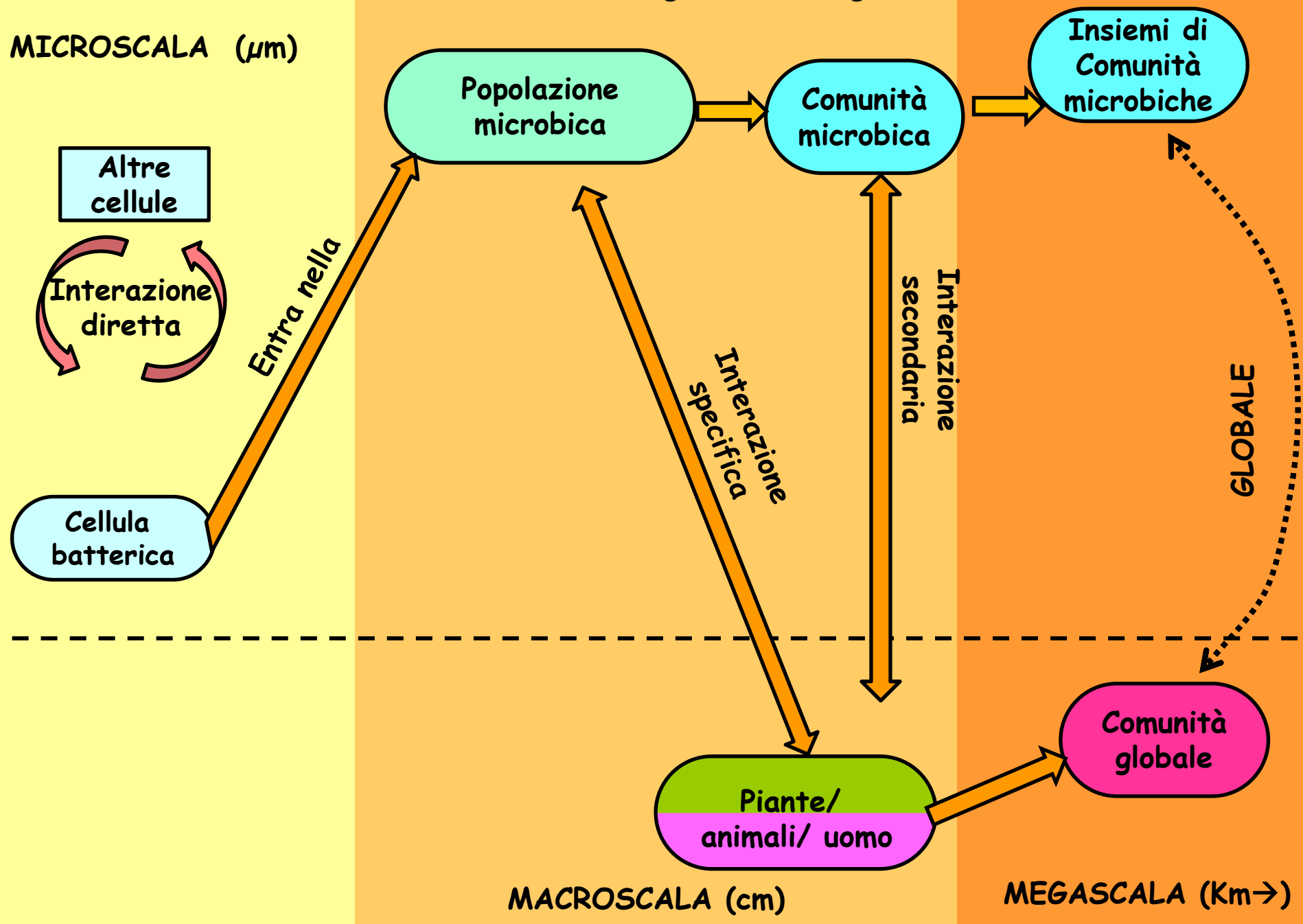


Le interazioni con i microrganismi sono gerarchiche

MICROSCALA (μm)



I fattori abiotici, a loro volta influenzano ogni livello e ne possono essere modificati

MICROSCALA (μm)

Fattori abiotici

influenzano

Cellula batterica

Popolazione microbica

Comunità microbica

Insiemi di Comunità microbiche

Fattori abiotici

Piante/
animali/ uomo

Comunità globale

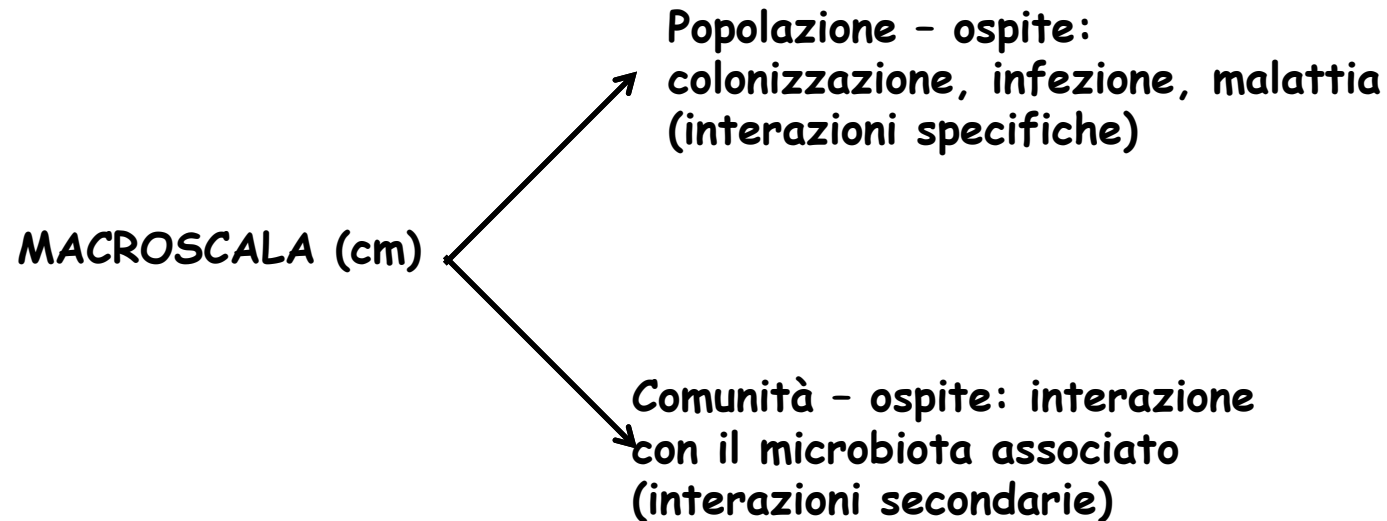
MACROSCALA (cm)

MEGASCALA (Km $\rightarrow$)

condizionano
(modifica)

condizionano
(modificano)

MICROSCALA (μm) Interazioni con le cellule dell'ospite (interazioni dirette):
Con le cellule delle mucose
Con le cellule bersaglio
Con le cellule del sistema immune



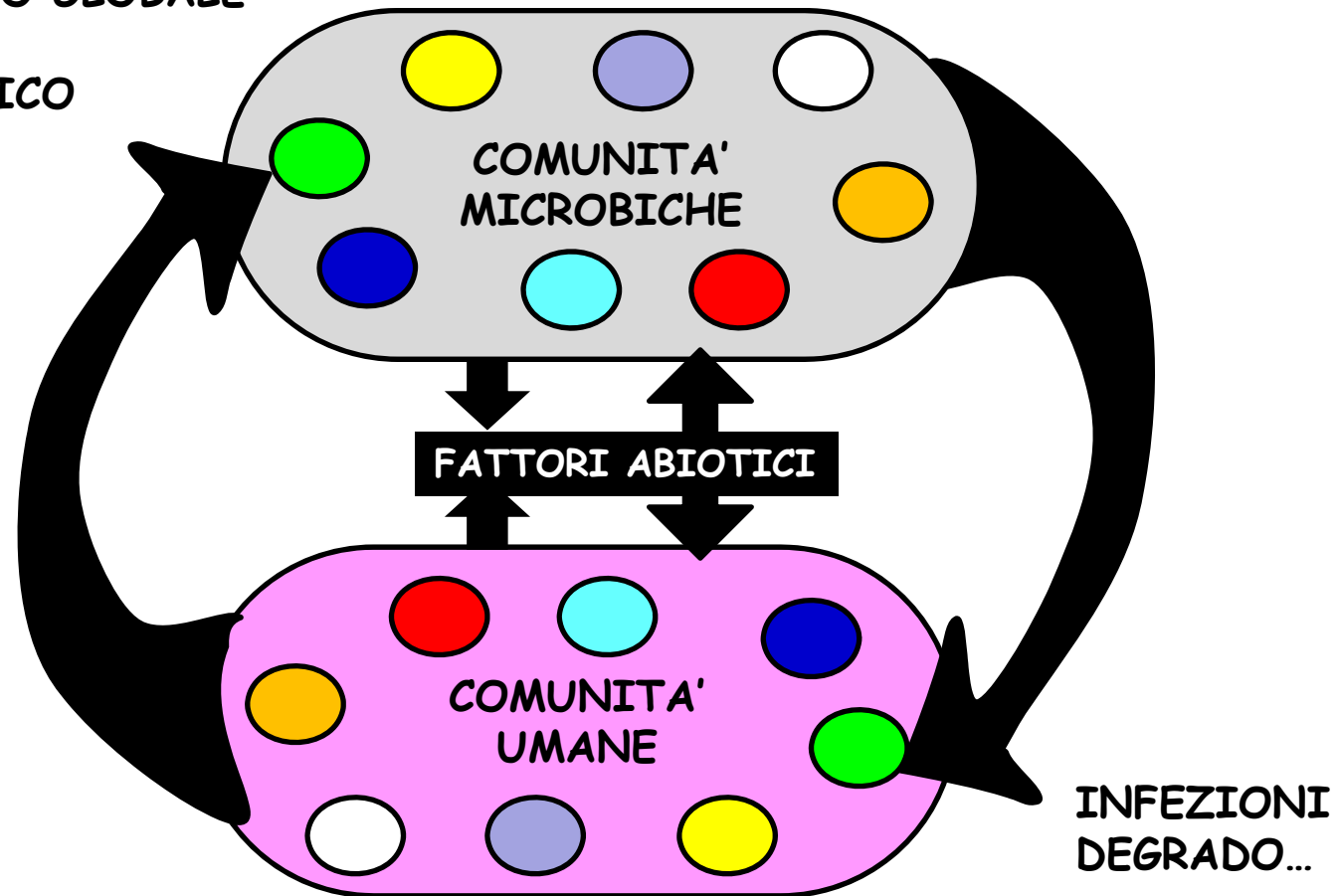
MEGASCALE: INTERAZIONI GLOBALI

COMUNITA' DI EUCARIOTI
(UOMO..)

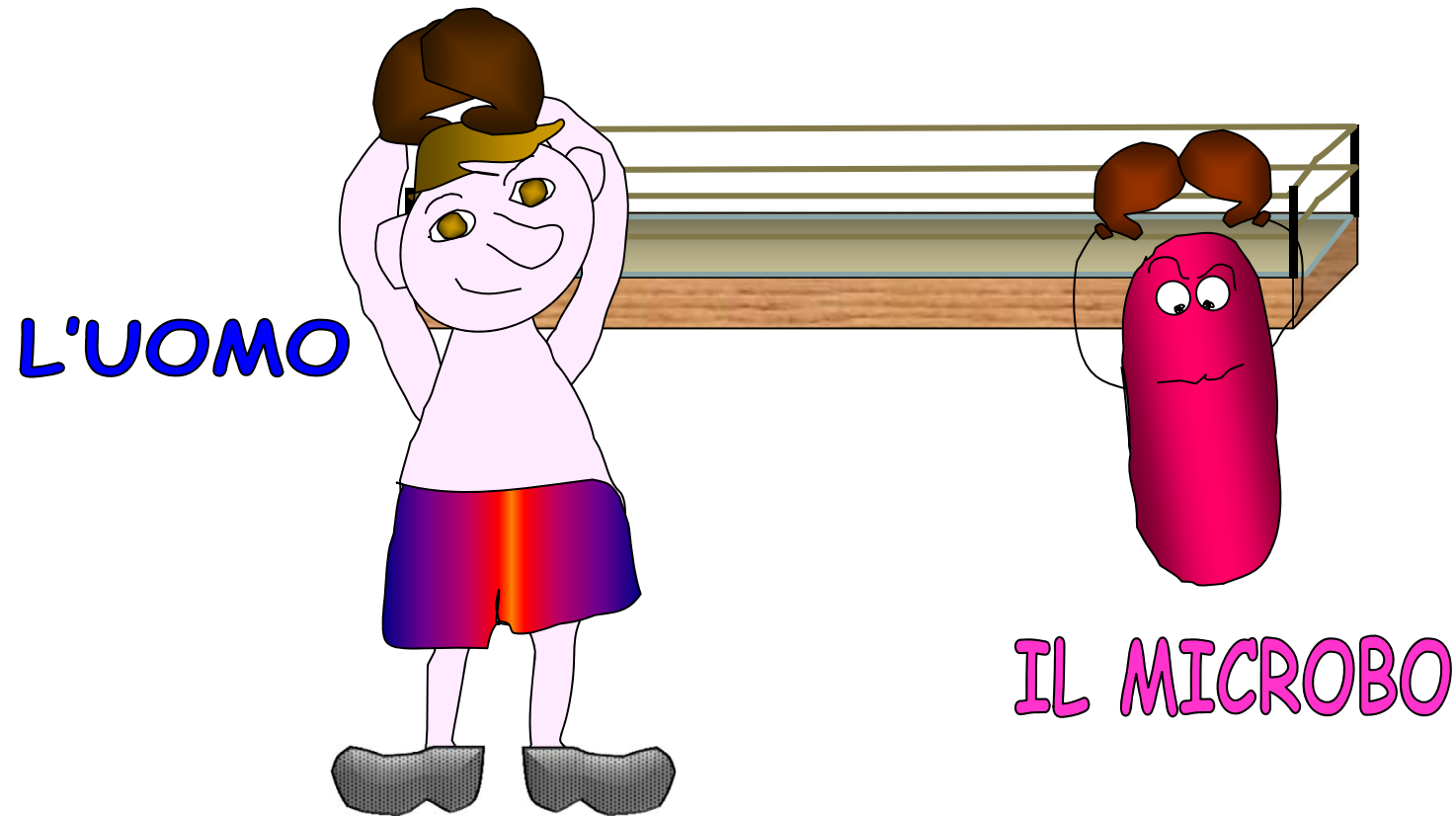


INSIEMI DI COMUNITA' MICROBICHE

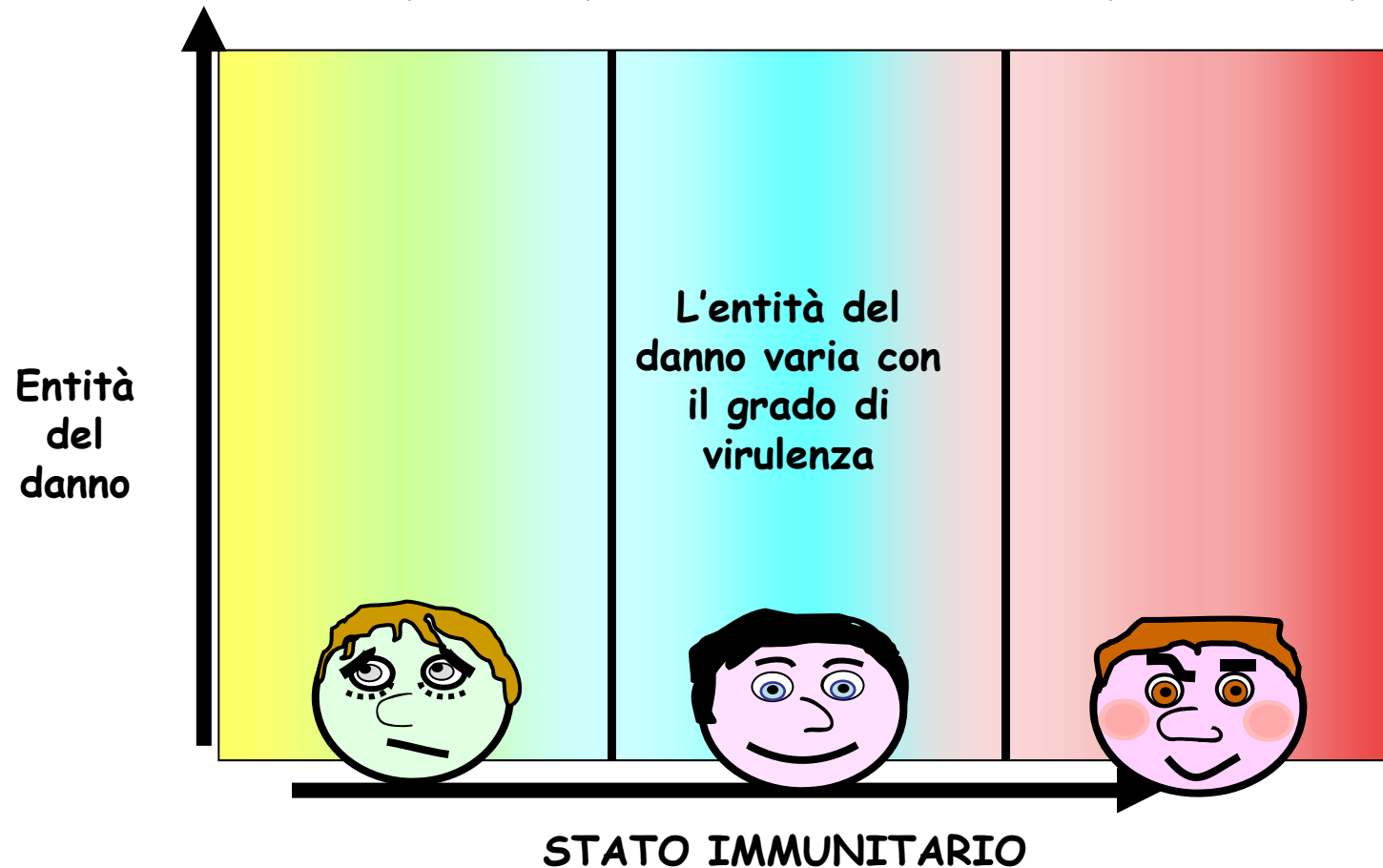
SOSTANZE TOSSICHE
RISCALDAMENTO GLOBALE
ANTIBIOTICI
CARICO ORGANICO

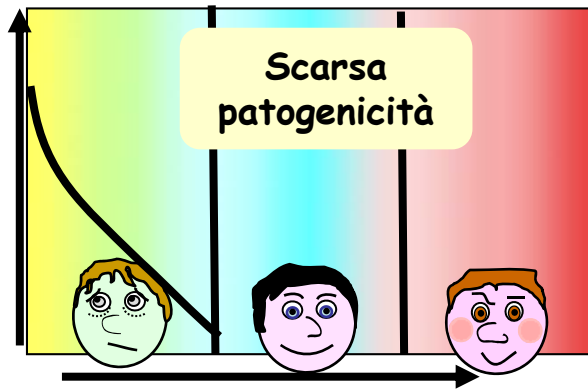


L'interazione ospite-parassita è complessa: non si può prescindere dal considerare entrambi gli organismi coinvolti

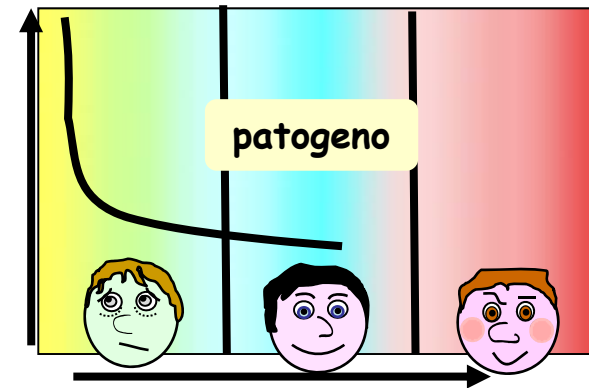


Il potere patogeno = danno provocato/ risposta dell'ospite
Se c'è danno in una situazione "normale" il microrganismo è un patogeno
è maggiore nelle persone "deboli" (virulenza del patogeno)
Ma anche nelle persone iper-reattive (danno da risposta dell'ospite)





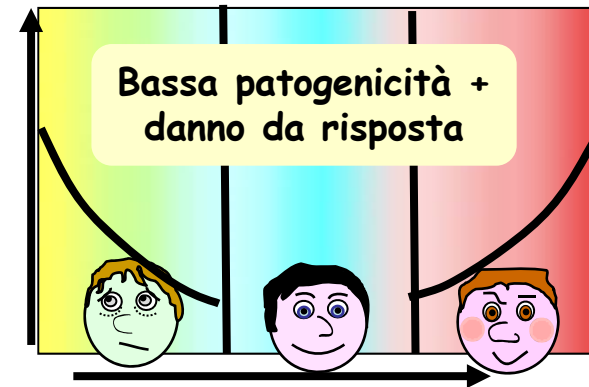
I



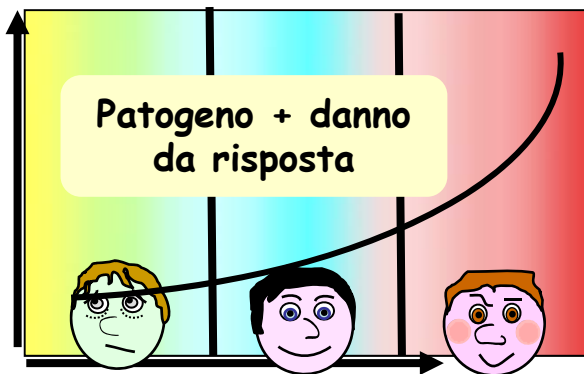
II



III



IV



V

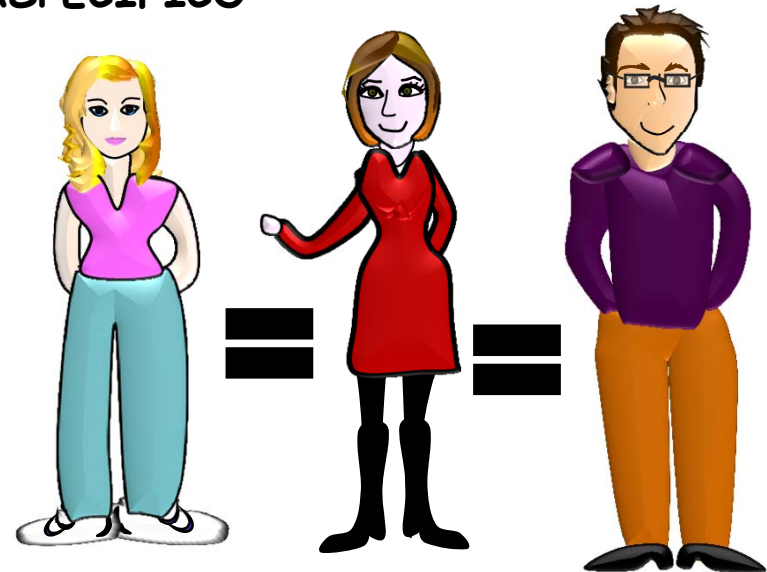


VI

DIFESE INNATE RICONOSCIMENTO ASPECIFICO

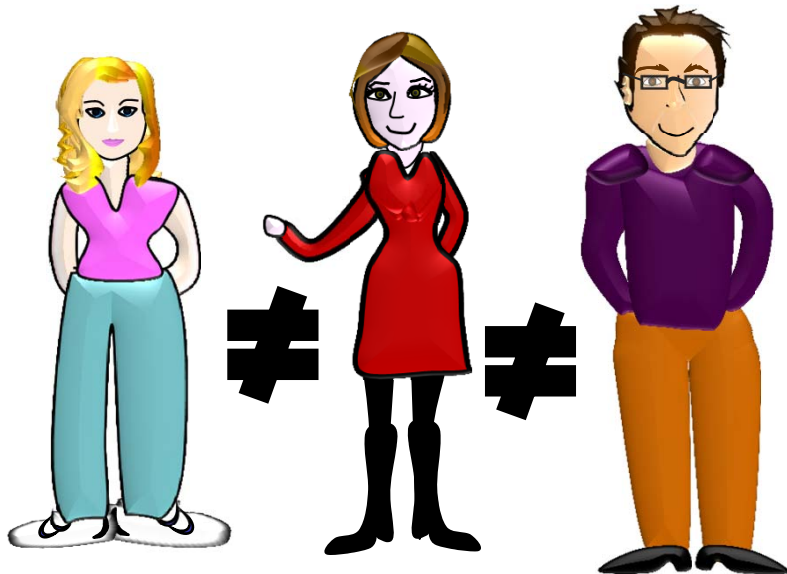
corredo **COMUNE**
ai diversi individui

Barriere anatomiche, ecc.
Proteine, peptidi, enzimi antimicrobici
Risposta infiammatoria (Fagocitosi)



DIFESE ADATTATIVE

Esperienza **PERSONALE**
di contatto con i microbi



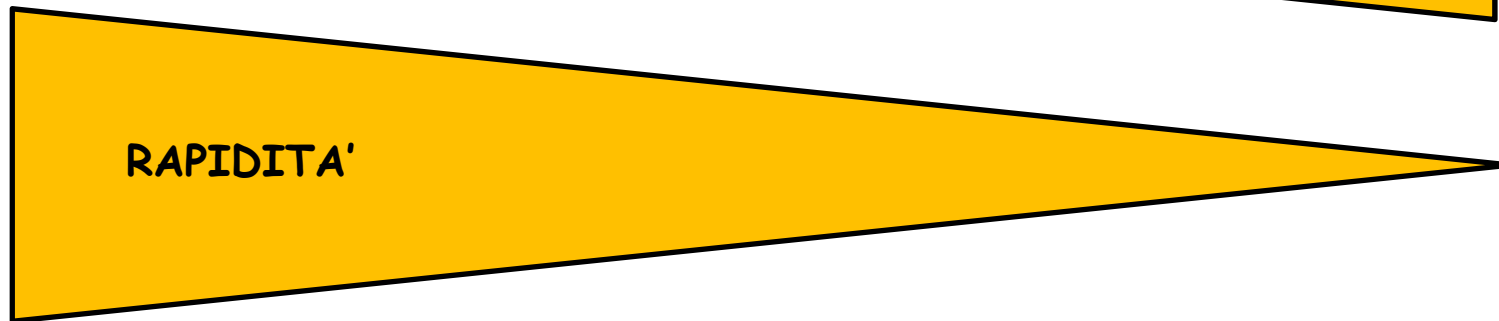
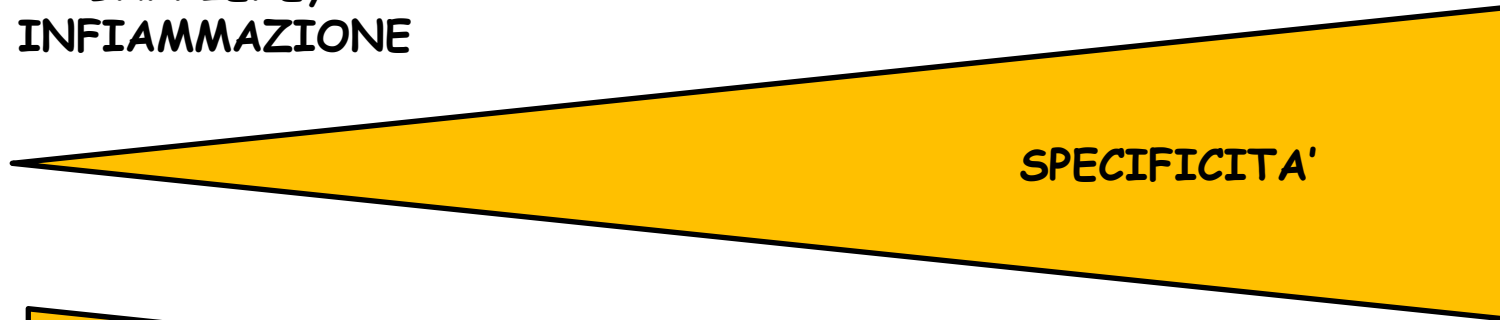
DIFESE INNATE

**Difese a ponte
Intermedie
NK + B-B1**

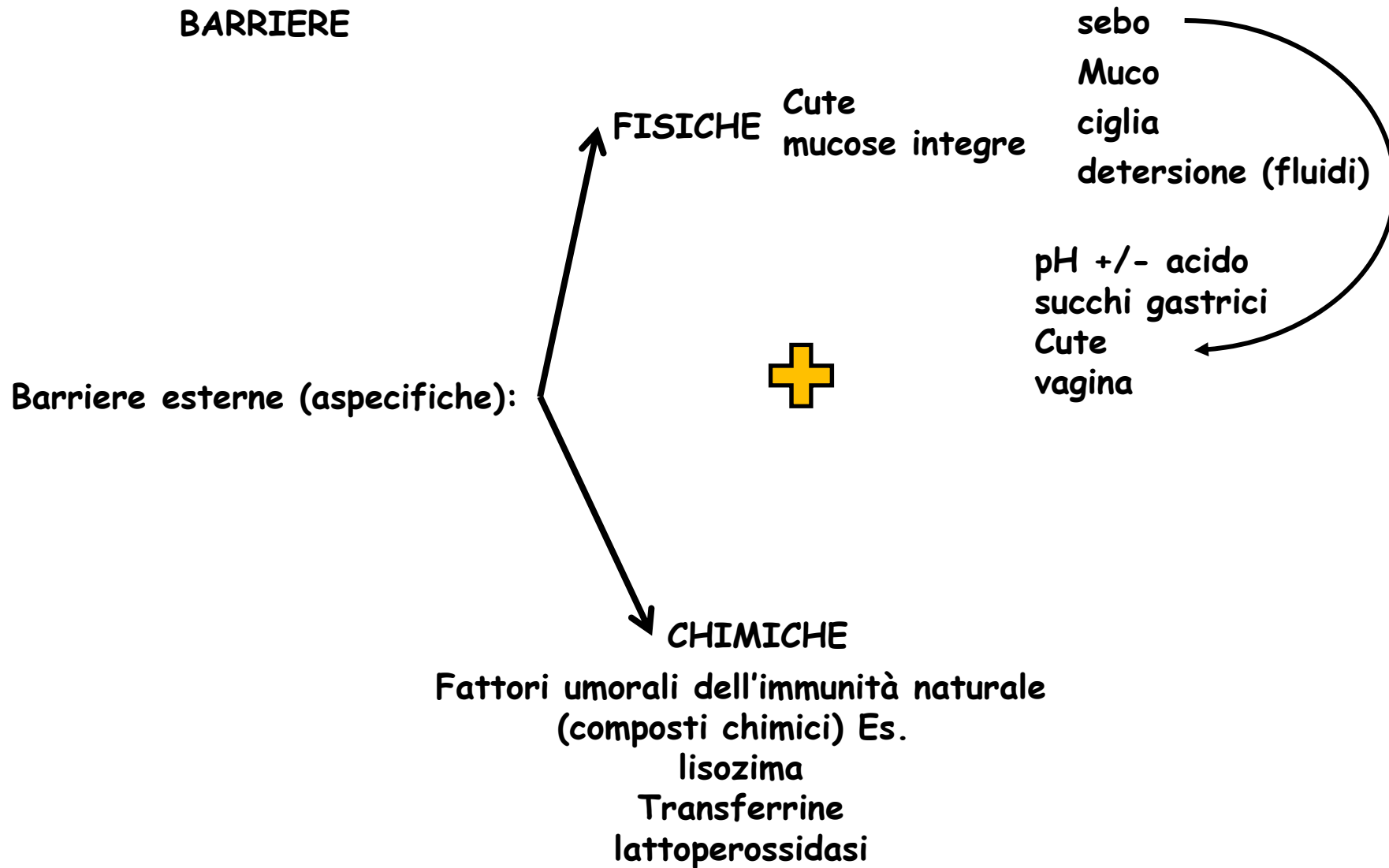
DIFESE ADATTATIVE

**BARRIERE,
INFIAMMAZIONE**

**Linfociti B,
linfociti T**



BARRIERE



DIFESE INNATE

Lisozima, battito delle
palpebre

Mucose,
membrane mucose

Turbolenze
aeree

Microbiota
stanziale

pH, vomito

Flusso di fluidi
(urina, secrezioni)
pH acido (vaginale)

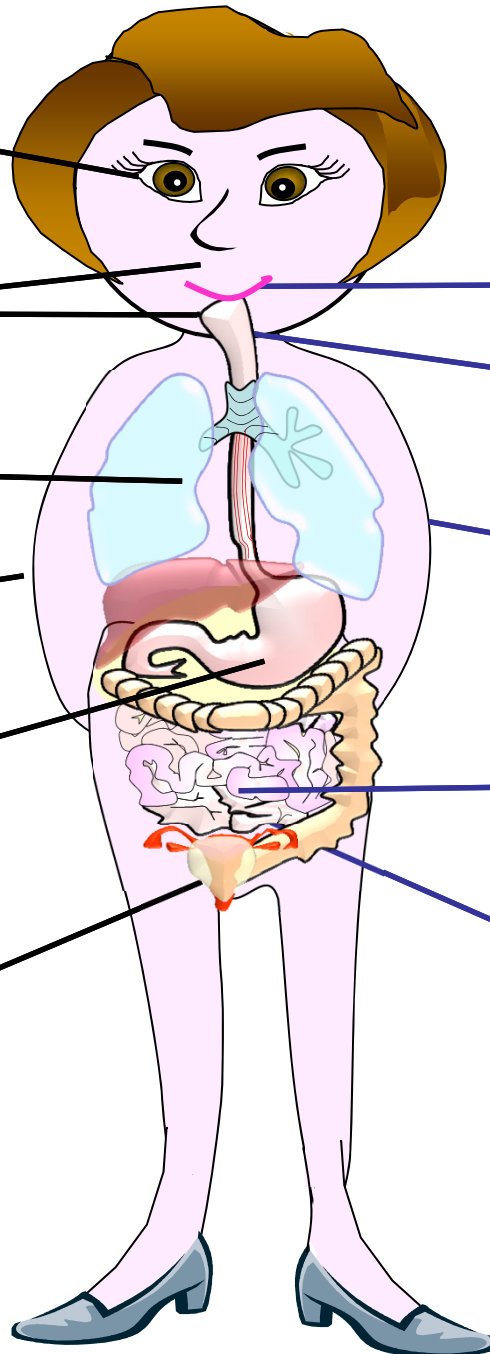
saliva

Muco, ciglia, tosse

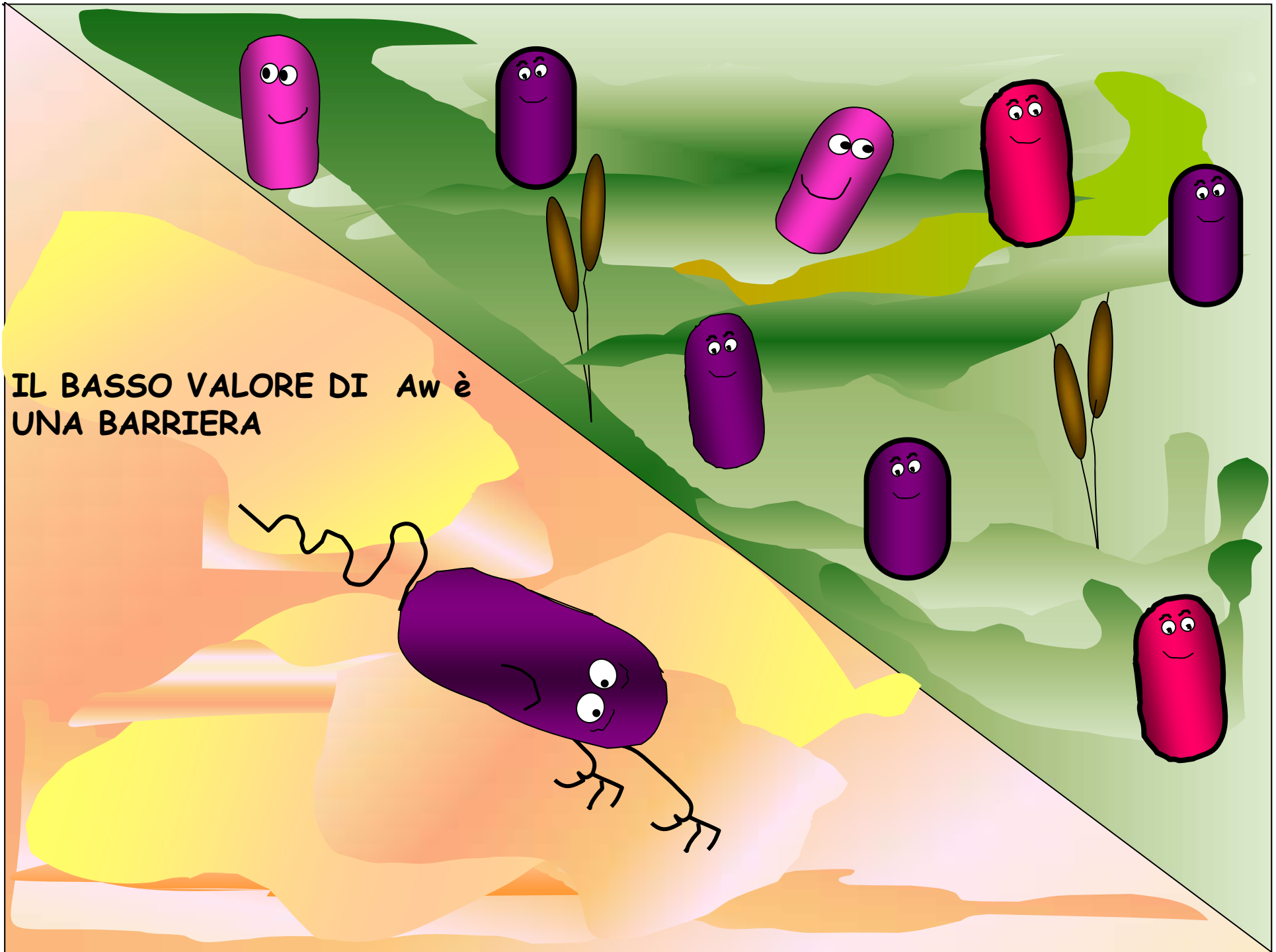
Acidi grassi, bassa Aw,
desquamazione

Enzimi proteolitici, muco,
diarrea, anaerobiosi,
peristalsi

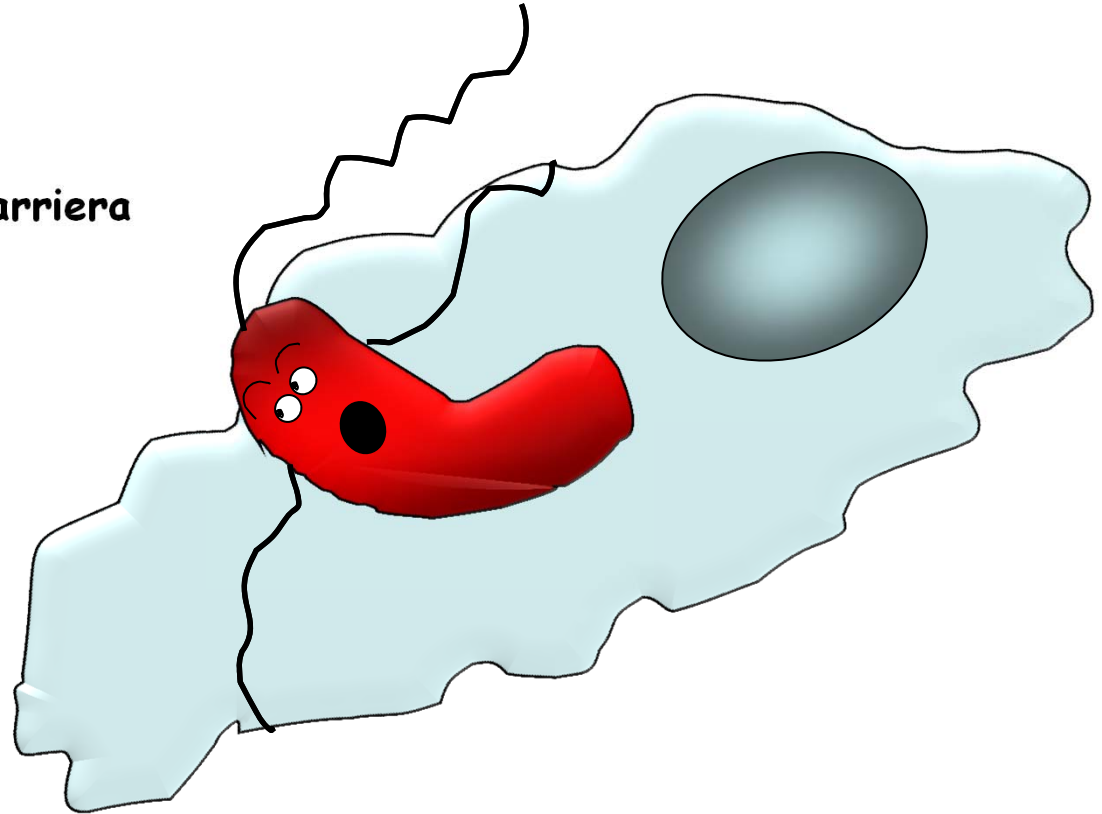
Microbiota stanziale



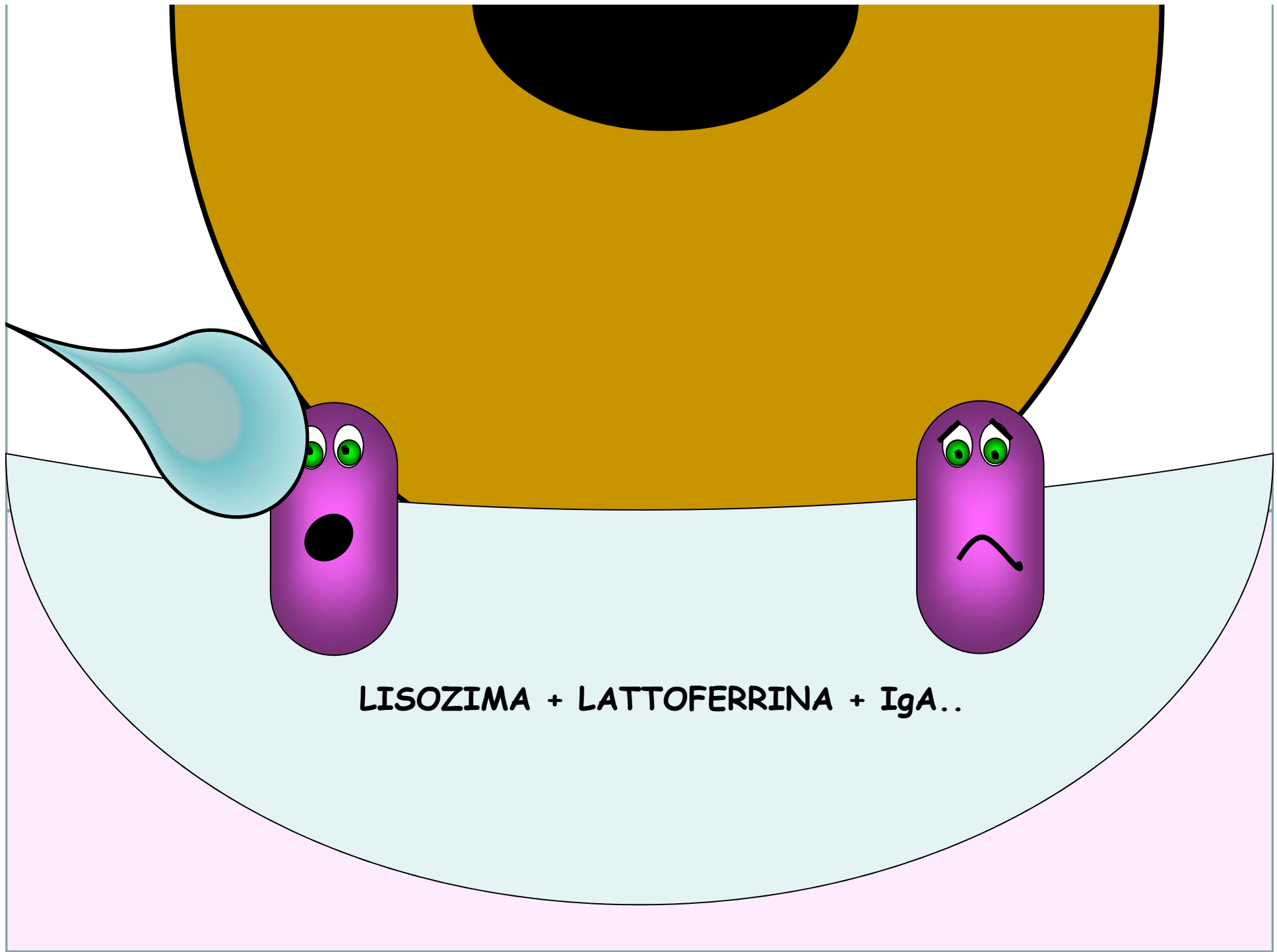
IL BASSO VALORE DI A_w è
UNA BARRIERA



**Anche la desquamazione è una barriera
importante**



**Il ricambio delle cellule epiteliali è di circa 48 ore: i batteri sulla superficie
delle squame sono allontanati**



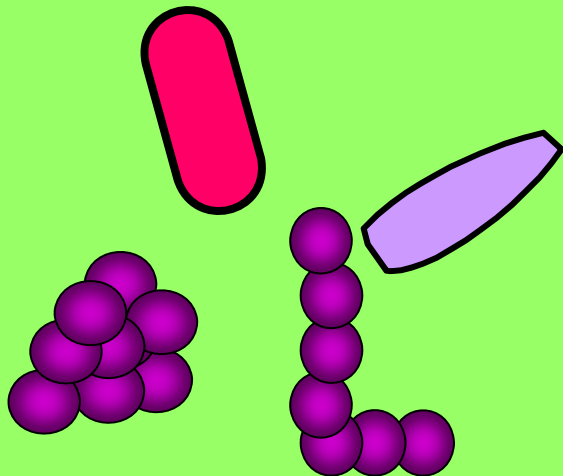
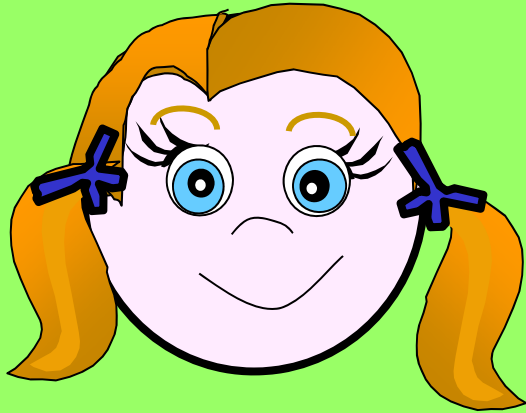
LISOZIMA + LATTOFERRINA + IgA..

Il Ph dello stomaco è una barriera molto efficace

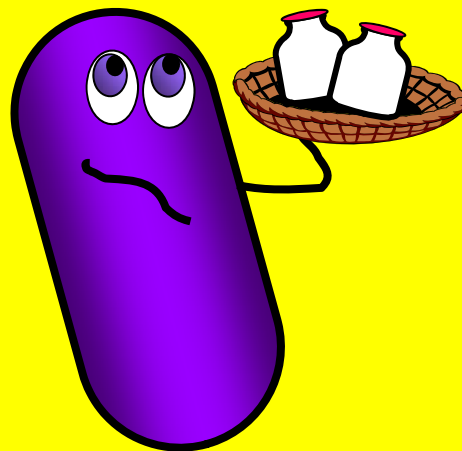
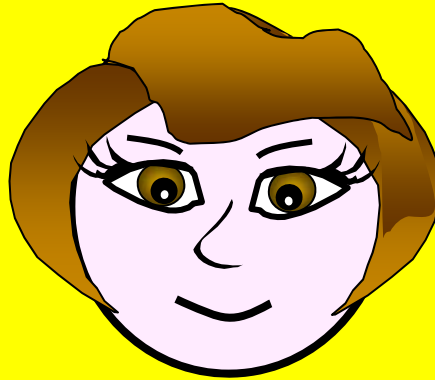


Come quello vaginale (il microbiota cambia infatti con l'età e con la situazione ormonale

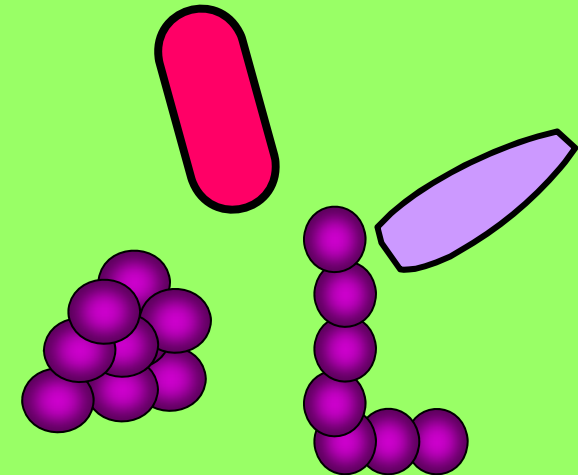
pH ~7



pH ~4



pH ~7



epitelio intestinale: barriera

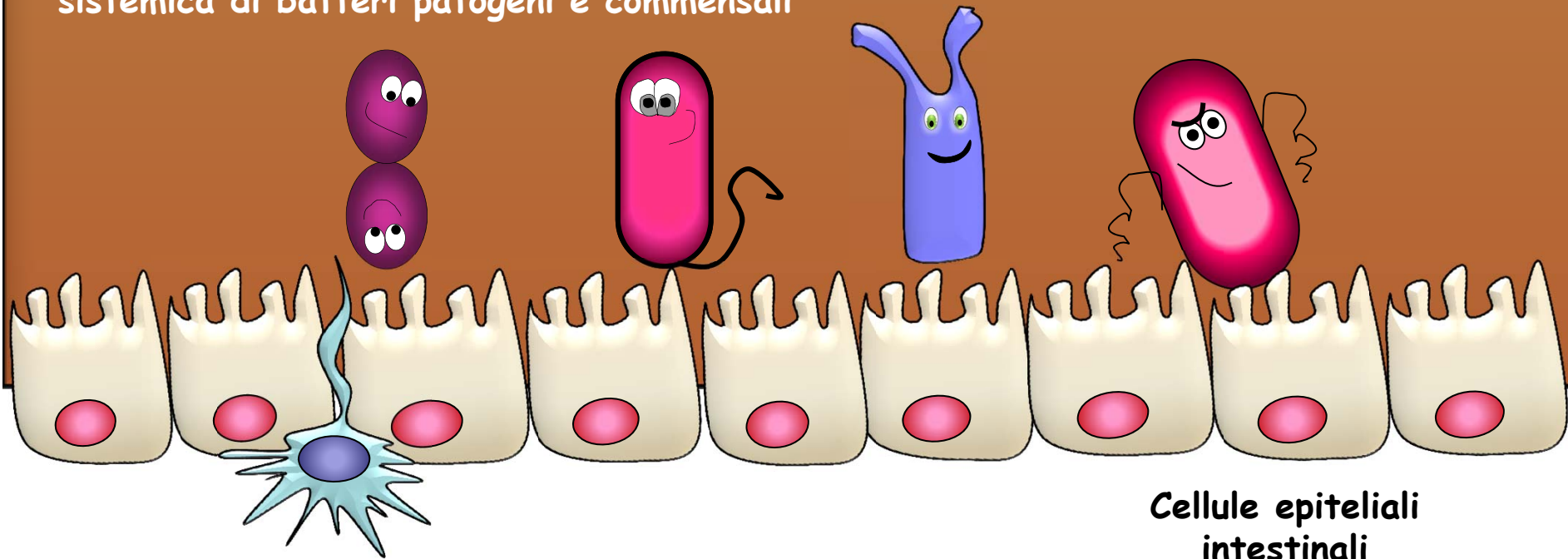
FISICA

IMMUNE

INNATA

Protegge dall'invasione e disseminazione sistemica di batteri patogeni e commensali

ADATTATIVA

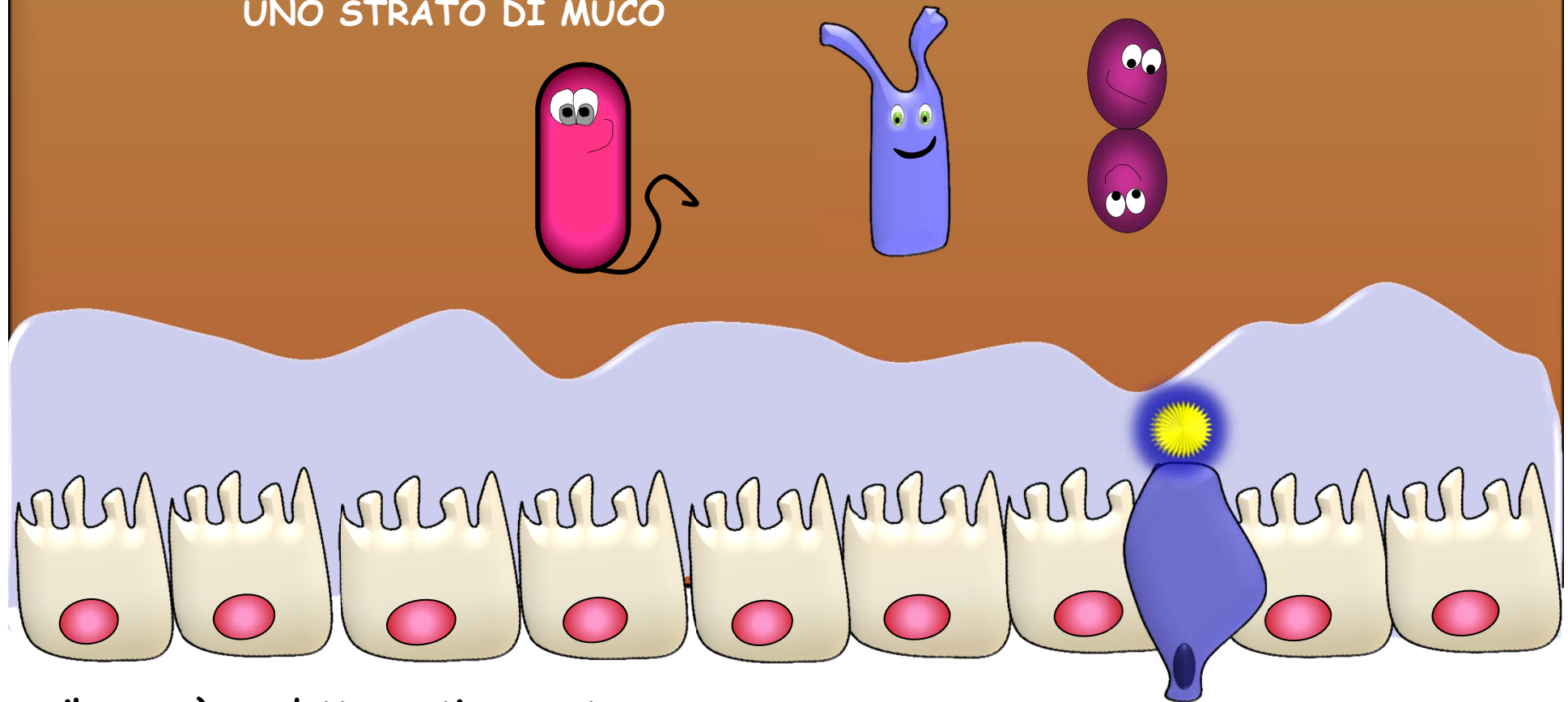


Cellule dendritiche che presentano l'antigene (DC)

Sono in prima linea in questa interazione

Cellule epiteliali intestinali (IEC)

LA BARRIERA FISICA E' RAFFORZATA DA
UNO STRATO DI MUCO



il muco è prodotto continuamente
dalle cellule di Goblet

Lega i polisaccaridi batterici e le
appendici proteiche

Intrappola i batteri e
li porta via con sé

**SOSTANZE ANTIMICROBICHE PRESENTI NEI FLUIDI BIOLOGICI E
NEI TESSUTI DELL'OSPITE**

Sostanza	Origine	Composizione chimica	Attività
LISOZIMA	Siero, saliva, lacrime, sudore	Proteina	Lisi della cellula batterica
COMPLEMENTO	Siero	Complesso glico-proteico	Morte cellulare o lisi dei batteri; partecipa al processo infiammatorio
Proteine basiche e polipeptidi (istoni, β-lisine e altre proteine basiche)	Siero o tessuti	Proteine o peptidi basici	Rottura della membrana cellulare
Lattoferrina e transferrina	Secrezioni, siero	Glicoproteine	Inibizione della crescita microbica (binding del ferro)
PEROSSIDASI	Saliva, tessuti, cellule (neutrofili)	Proteina	Ossidazione letale della cellula batterica
FIBRONECTINA	Siero e superficie della mucose	Glicoproteina	Opsonizzazione dei batteri
INTERFERONS	Cellule virus-infette, linfociti	Proteine	Resistenza alle infezioni virali
INTERLEUCHINE	Macrofagi, linfociti	Proteine	Causa febbre(IL-1); promuovono l'attivazione del sistema immune

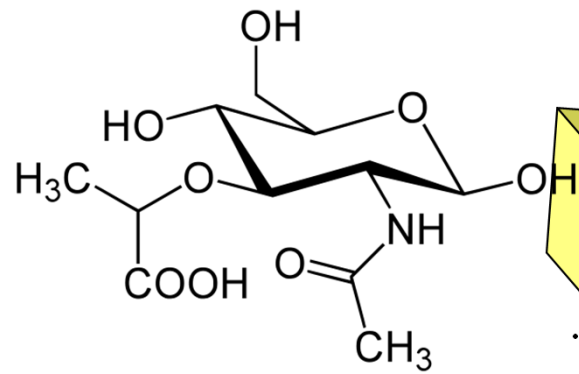
Fattori umorali
dell'immunità naturale

LISOZIMA

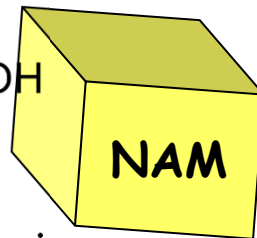
rompe i legami β -1-4
glicosidici tra

N-acetil-glucosamina e
acido N-acetilmuramico

Legame β (1-4)
glicosidico



N-acetilmuramico



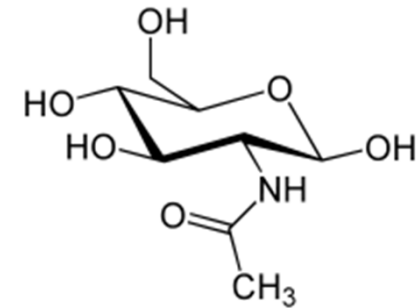
Distrugge il
peptidoglicano



attivo soprattutto sui
monodermi



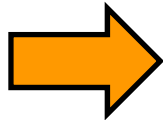
N-acetil-glucosamina



Latte, lacrime, saliva

LATTOFERRINA (famiglia transferrine)

chela il ferro



limitazione del
ferro disponibile



CONTROLLO

Crescita microbica

fagocitosi

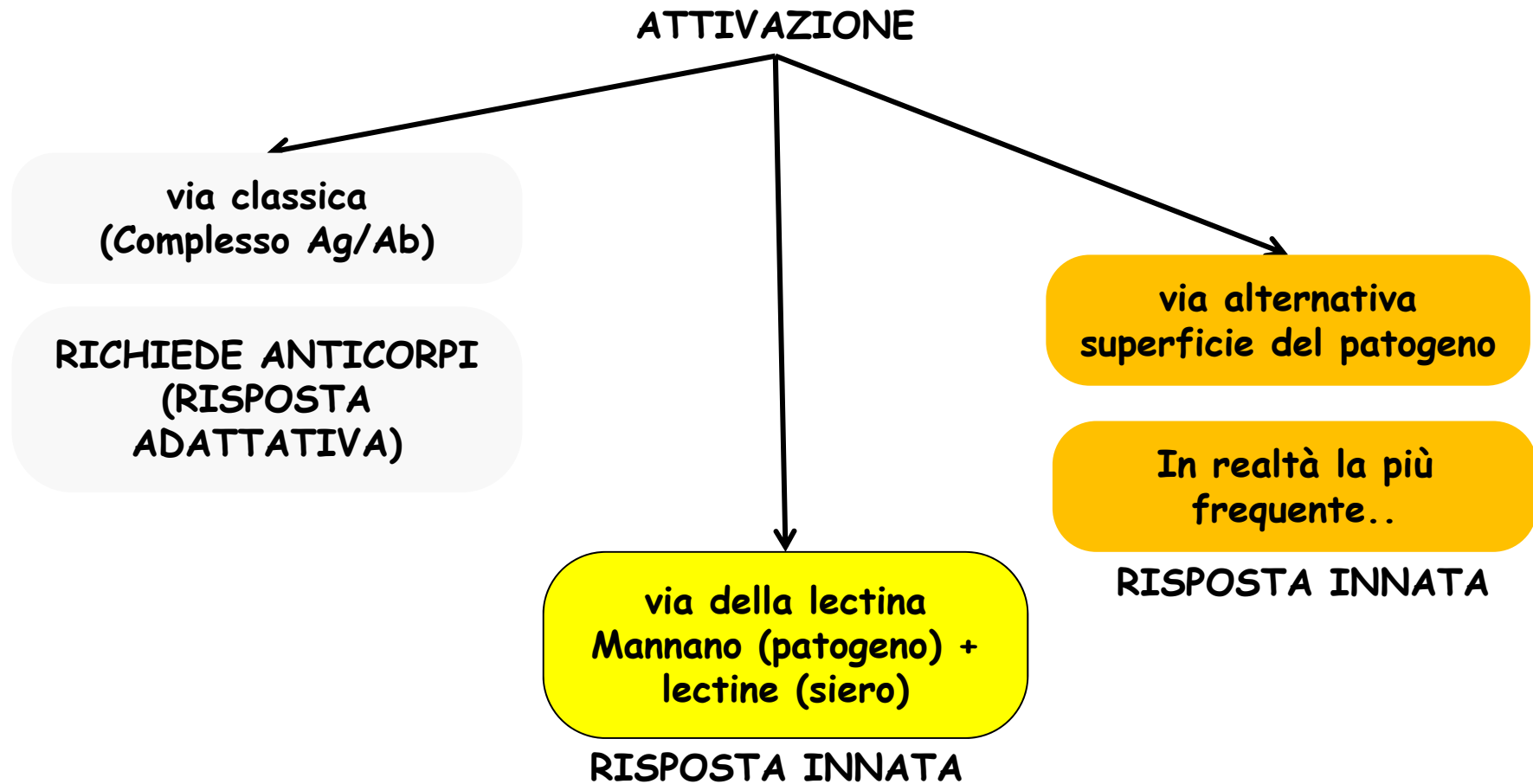
chemiotassi dei
leucociti

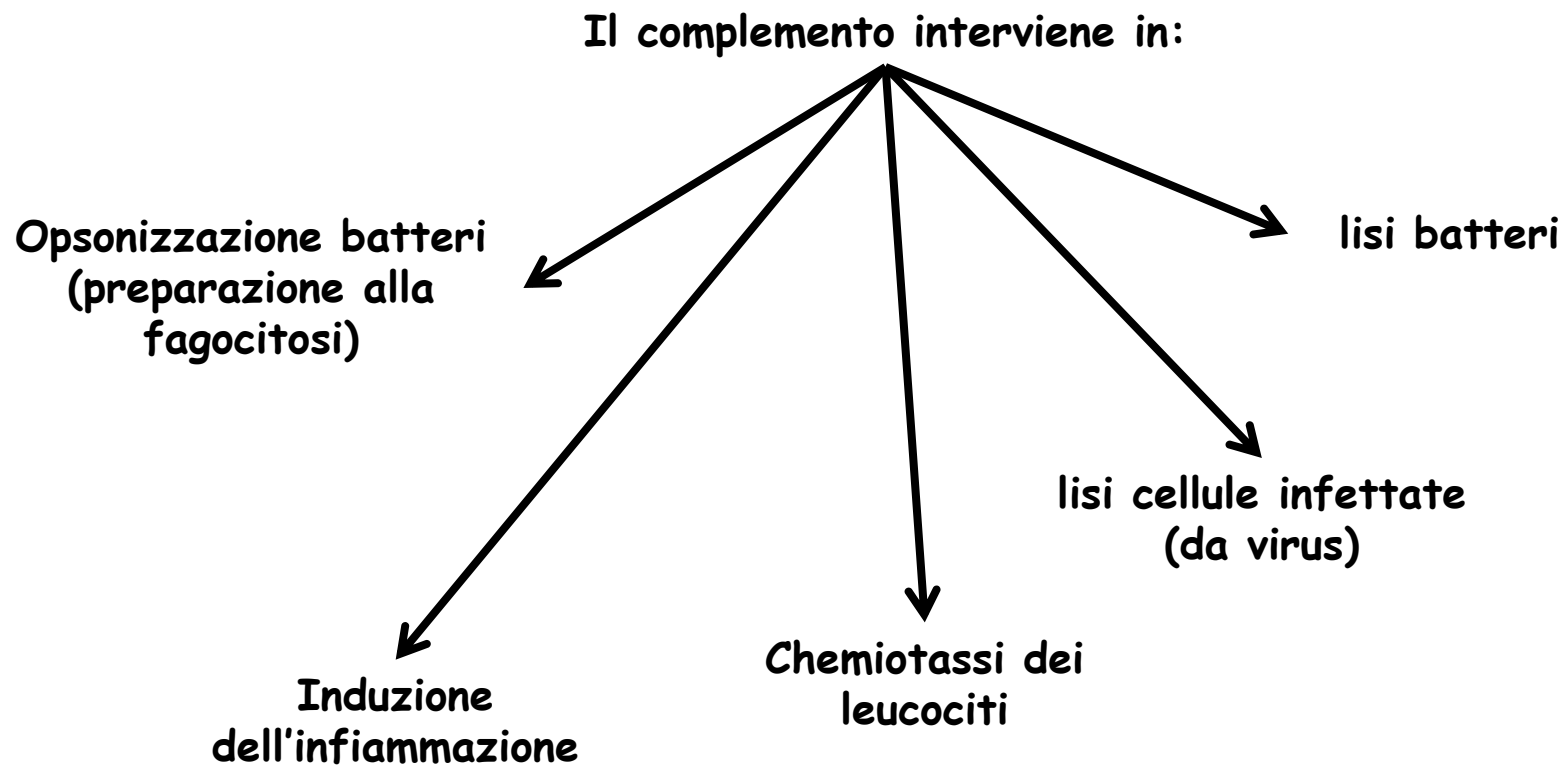
ha anche un'azione battericida contro i didermi, perché
danneggia gli strati il lipopolisaccaride

L'elemento centrale dell'immunità umorale
È IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO (C')

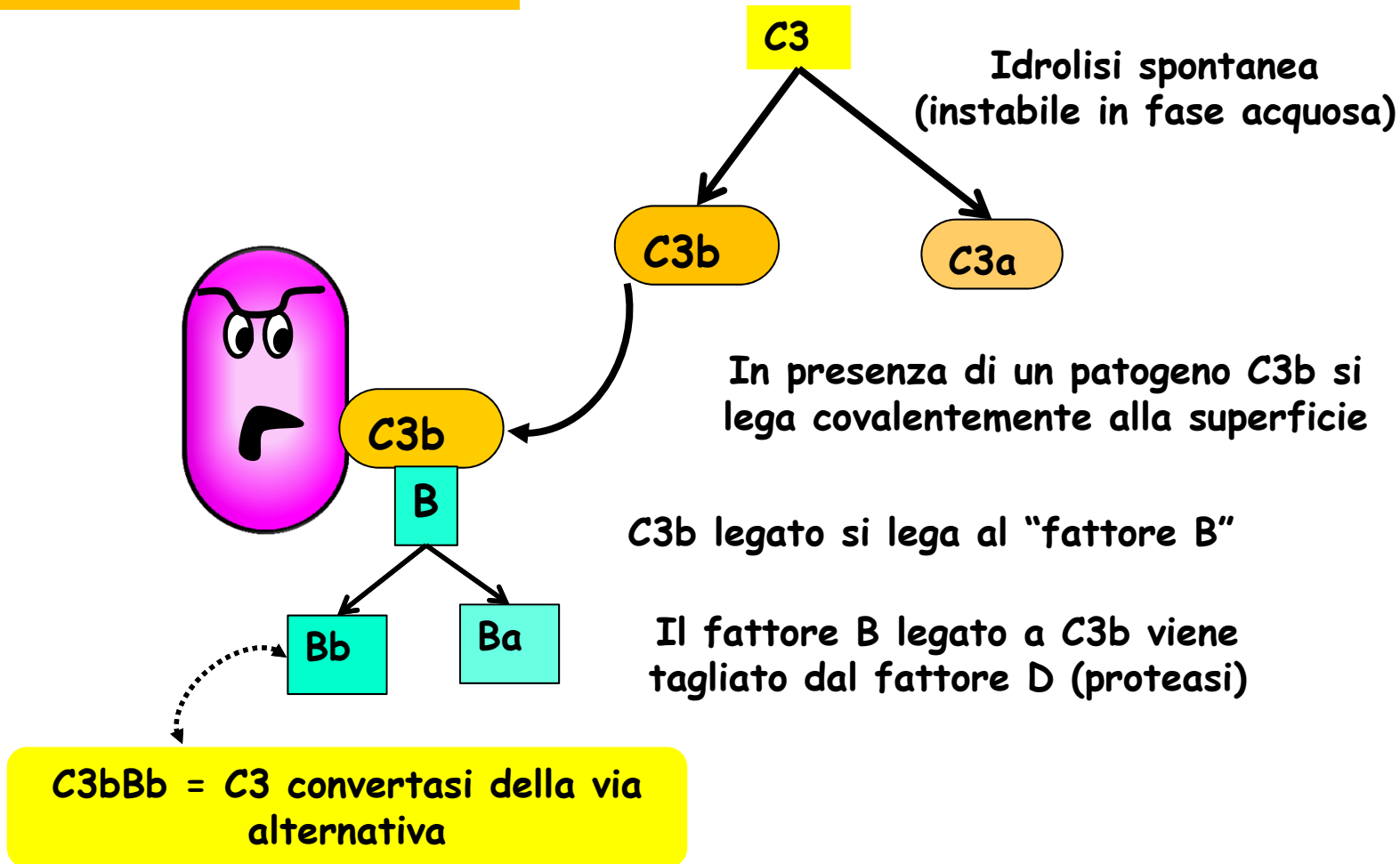
Un insieme di 25 proteine plasmatiche

Normalità: OFF; la cascata deve
essere attivata per agire





Attivazione del complemento VIA ALTERNATIVA



**RUOLO CHIAVE
NELL'INFIAMMAZIONE**

VIA DELLA LECTINA

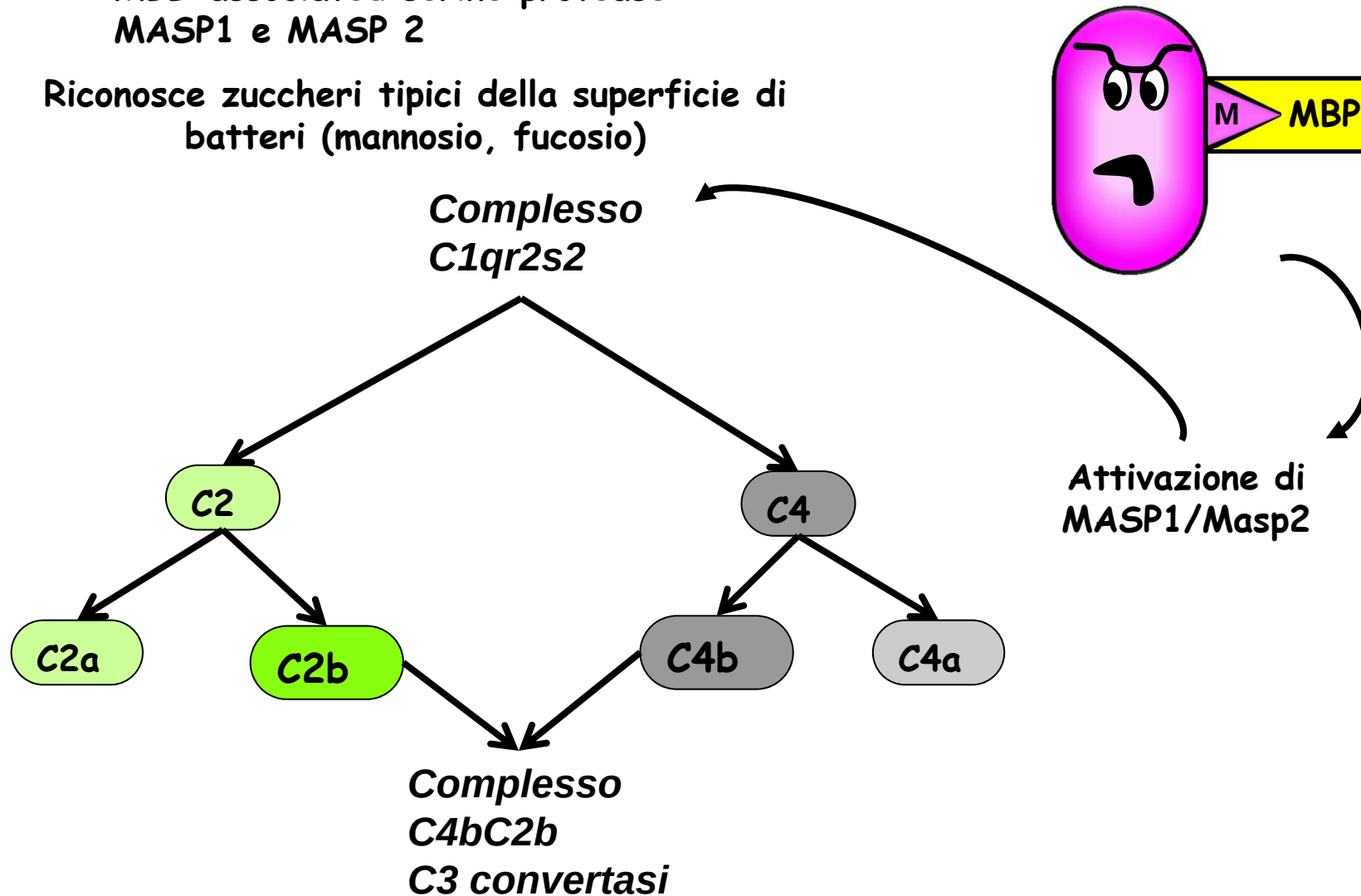
La superficie delle cellule eucariotiche è ricca di acido sialico

Mannan Binding Protein MBP(lectina)

MBL-associated serine protease

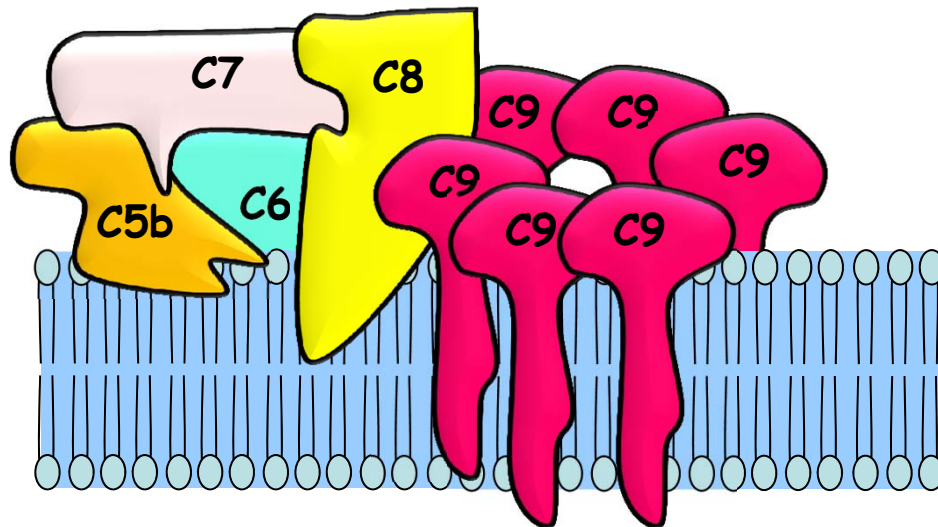
MASP1 e MASP 2

Riconosce zuccheri tipici della superficie di batteri (mannosio, fucosio)



C5b si lega e richiama
C6-C7-C8

E C9 (polimerico)



Formando il MAC
(membrane attack complex)

C5b

C5a

Complesso C3bBb3b:
C5 convertasi

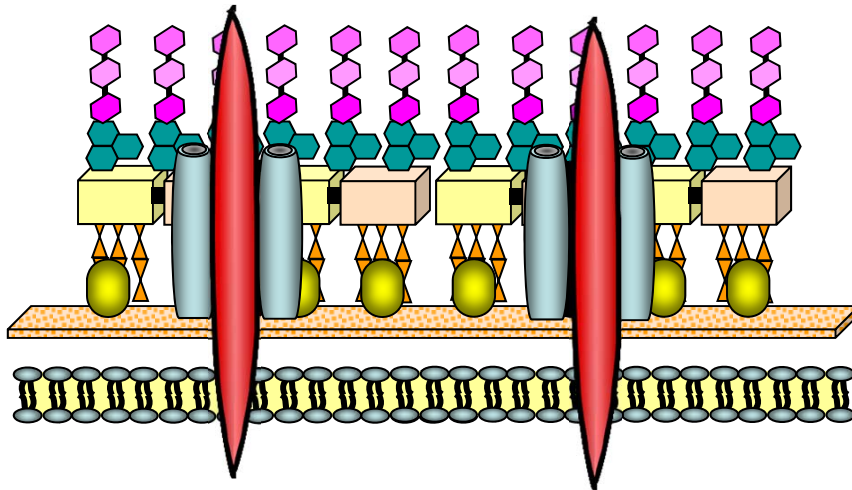
C3b

C3a

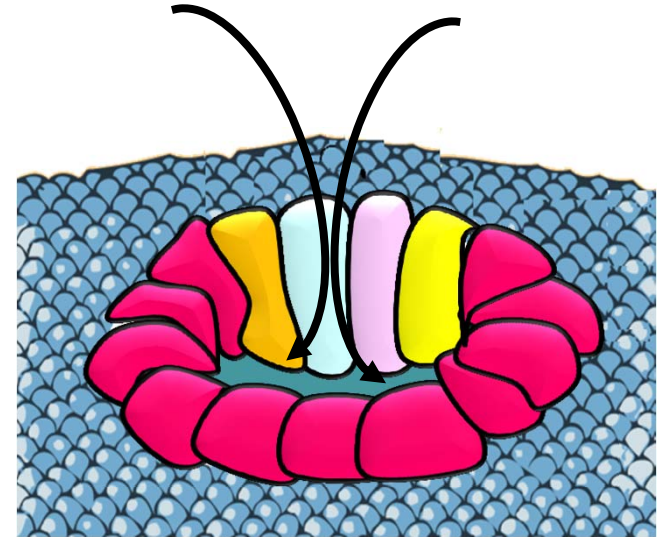
C3

C3 convertasi

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



Fluidi
extracellulari



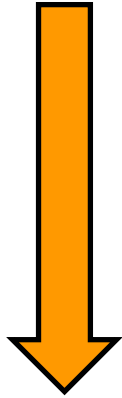
LISI

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

SIERO

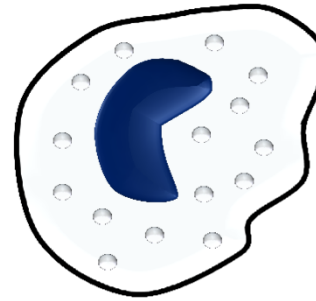


FAGOCITI

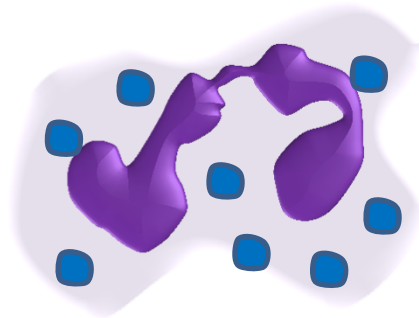
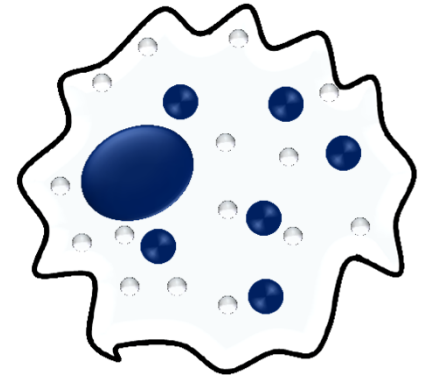


COMPLEMENTO

Monociti e macrofagi



Granulociti
neutrofili

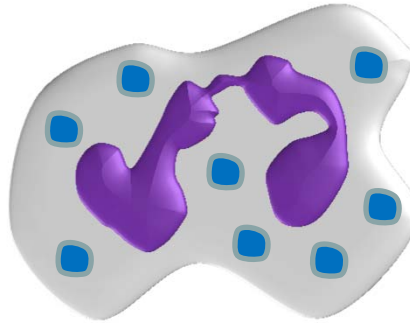


I granuli sono lisosomi
(corpuscoli litici)

Digeriscono molecole
esogene ed endogene

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

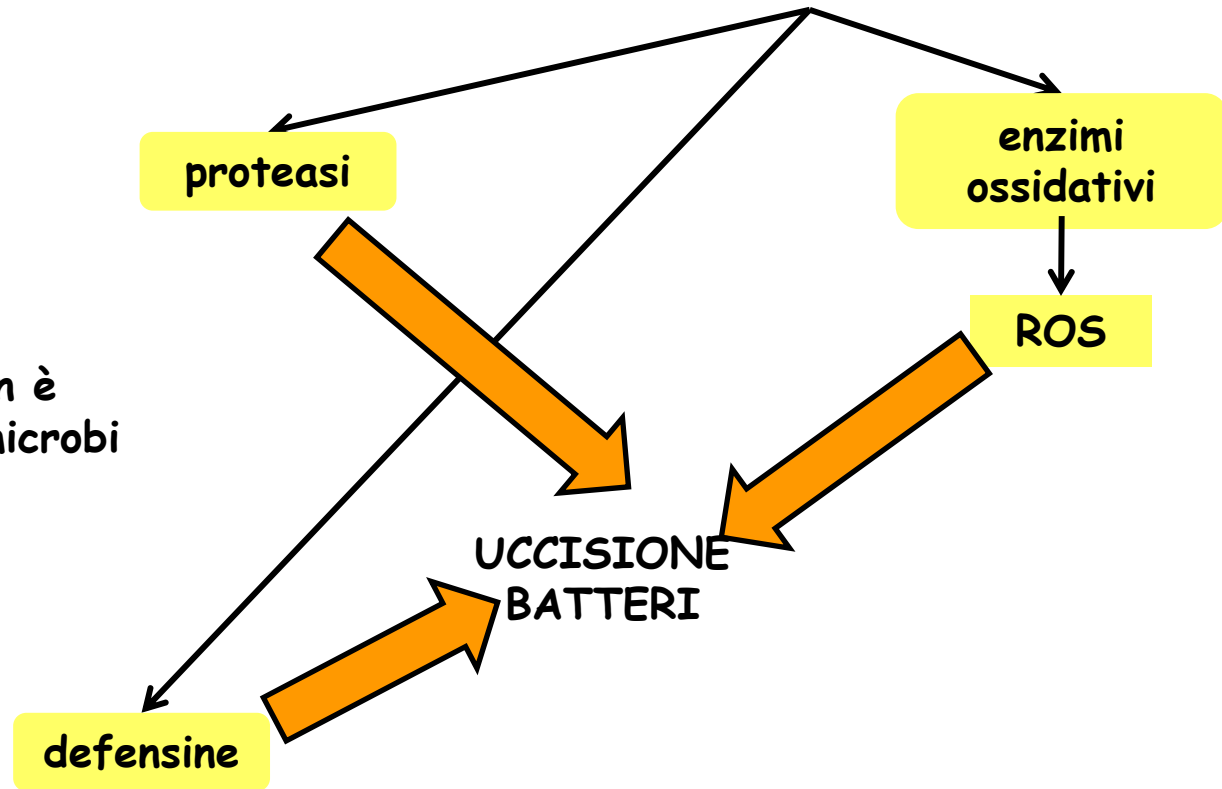
proteasi

enzimi
ossidativi

ROS

defensine

UCCISIONE
BATTERI

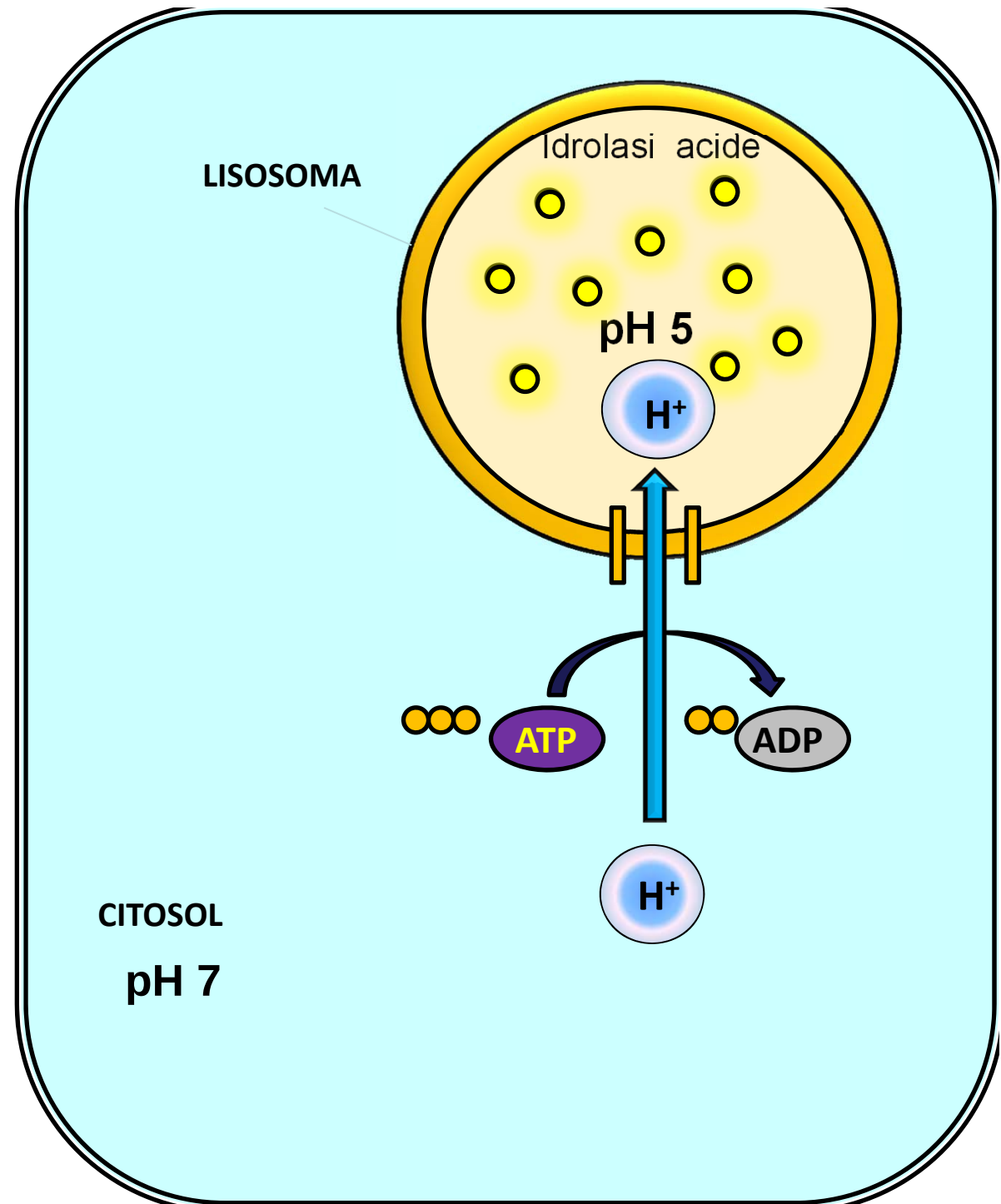


Enzimi lisosomiali:
idrolasi ACIDE

Nucleasi Proteasi
Glicosidasi Lipasi
Fosfatasi Solfolipasi
Fosfolipasi

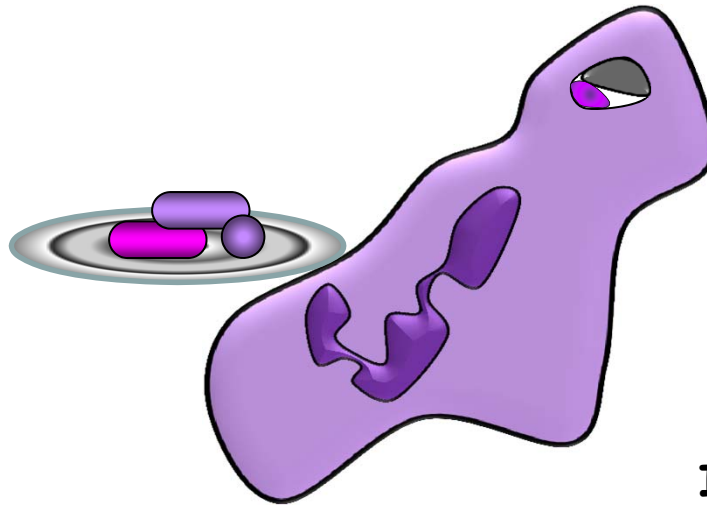
Una pompa protonica
nella membrana del
lisosoma garantisce il
pH acido del lisosoma

$[H^+]_{LYS} > 100 \times [H^+]_{CYT}$



NORMALITÀ

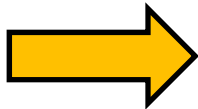
I neutrofili "pattugliano" i tessuti



Possono fagocitare particelle estranee, lentamente

In mancanza di segnali di pericolo vanno in apoptosi rapidamente

Pericolo



Segnale chemotattico



migrazione

Alla concentrazione massima del segnale la mobilità cessa

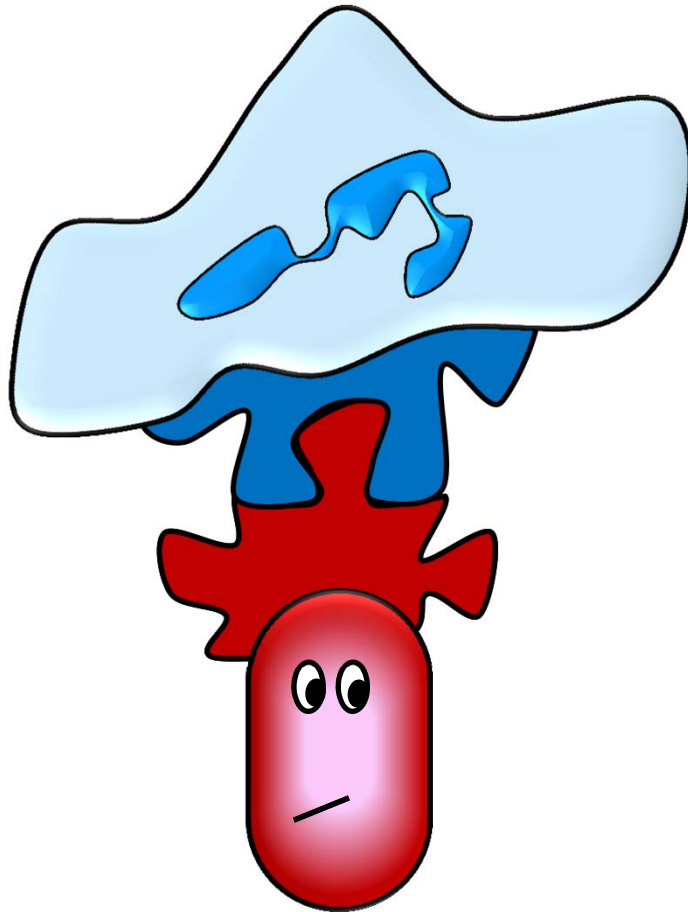
Segnale di pericolo → Infiammazione

Le sentinelle sono i PRR

Pattern

Recognition TLR-Toll like receptors
NRL Nod-like receptors

Receptors



LE CELLULE DELL'IMMUNITA' INNATA
HANNO GLI STESSI PPR

OGNI TIPO DI PPR E' IDENTICO
NELLE CELLULE DI UN INDIVIDUO
(gene presente nella linea germinale)

I PPR possono essere situati:
sulla membrana
All'interno dei vacuoli fagocitari
Nel citoplasma
o essere solubili (es. opsonine)

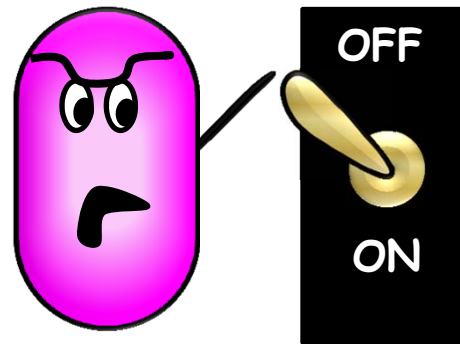
IN CONDIZIONI DI NORMALITÀ IL
MECCANISMO DELL'INFIAMMAZIONE
DEVE ESSERE INATTIVO

NORMALITA'
OFF

INFEZIONE
ON

L'INTERRUTTORE E' IL PATTERN
RICONOSCIUTO DAI PPR

Microbe
Associated
Molecular
Pattern



MAMP!

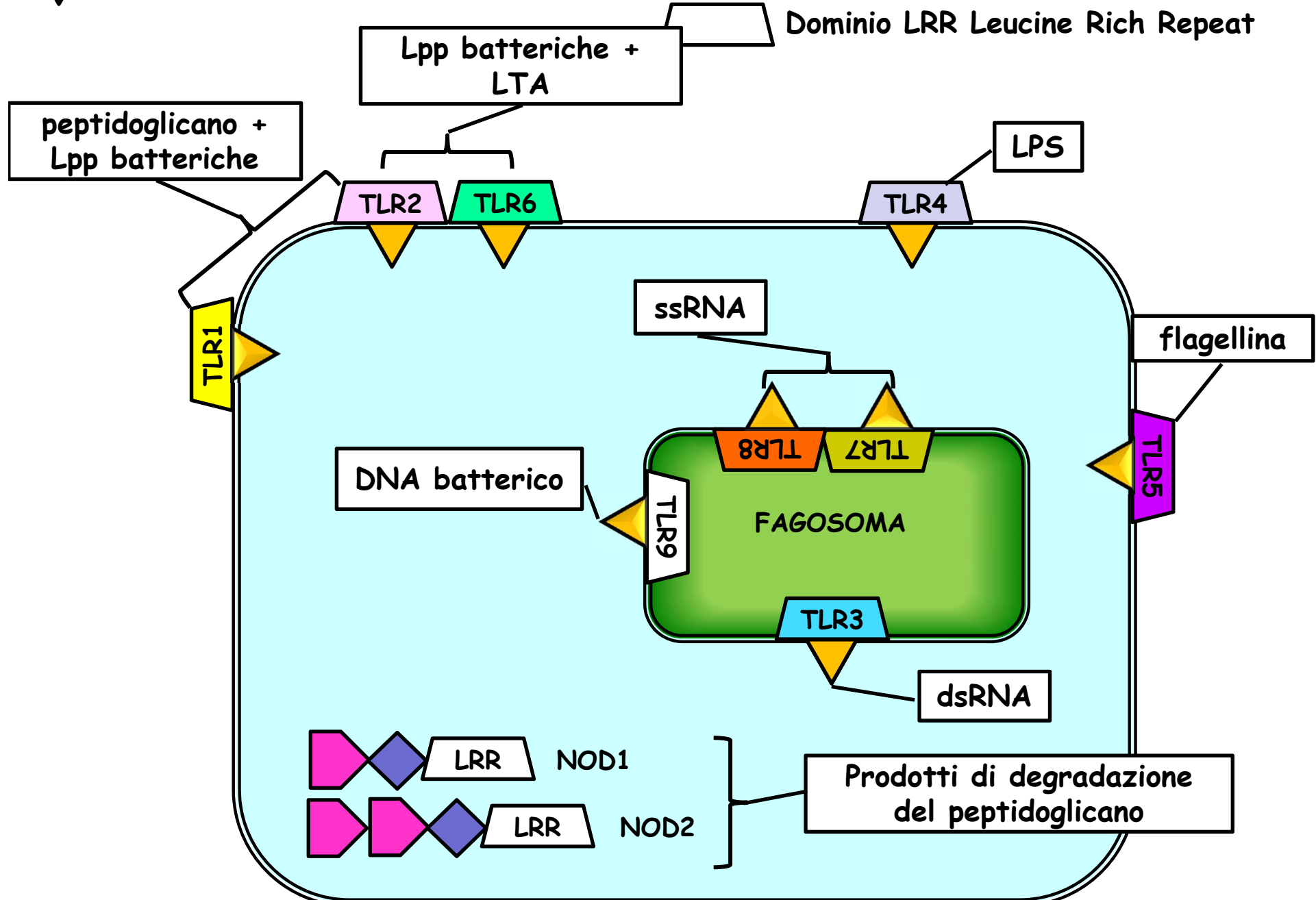
Ogni PPR riconosce un MAMP

Si stima che il sistema immunitario
innato ne riconosca CIRCA 1000

I MAMP sono strutture essenziali per
la cellula batterica

▼ Dominio TIR (Toll and interleukin 1 Receptor) intracellulare

▭ Dominio LRR Leucine Rich Repeat



RICONOSCIMENTO MAMP → INFIAMMAZIONE ACUTA

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

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

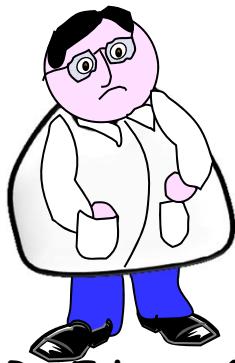


RUBOR: Aumentato flusso sanguigno



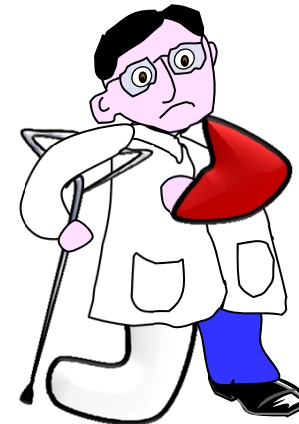
DOLOR: Mediatori chimici e compressione dei nervi

TUMOR: Edema (fuoriuscita di liquidi nei tessuti)



Rudolf L. K. Virchow
1821 - 1902

FUNCTIO LAESA:

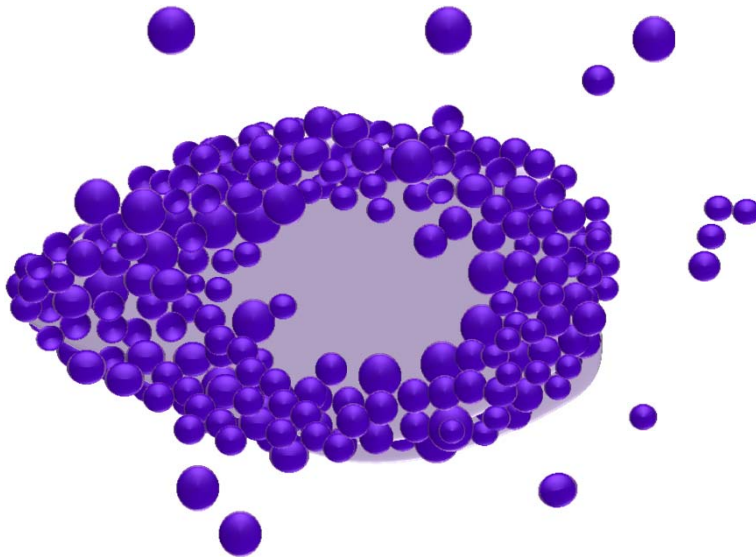


All'infiammazione contribuisce anche il C' con l'attività anafilotossica

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

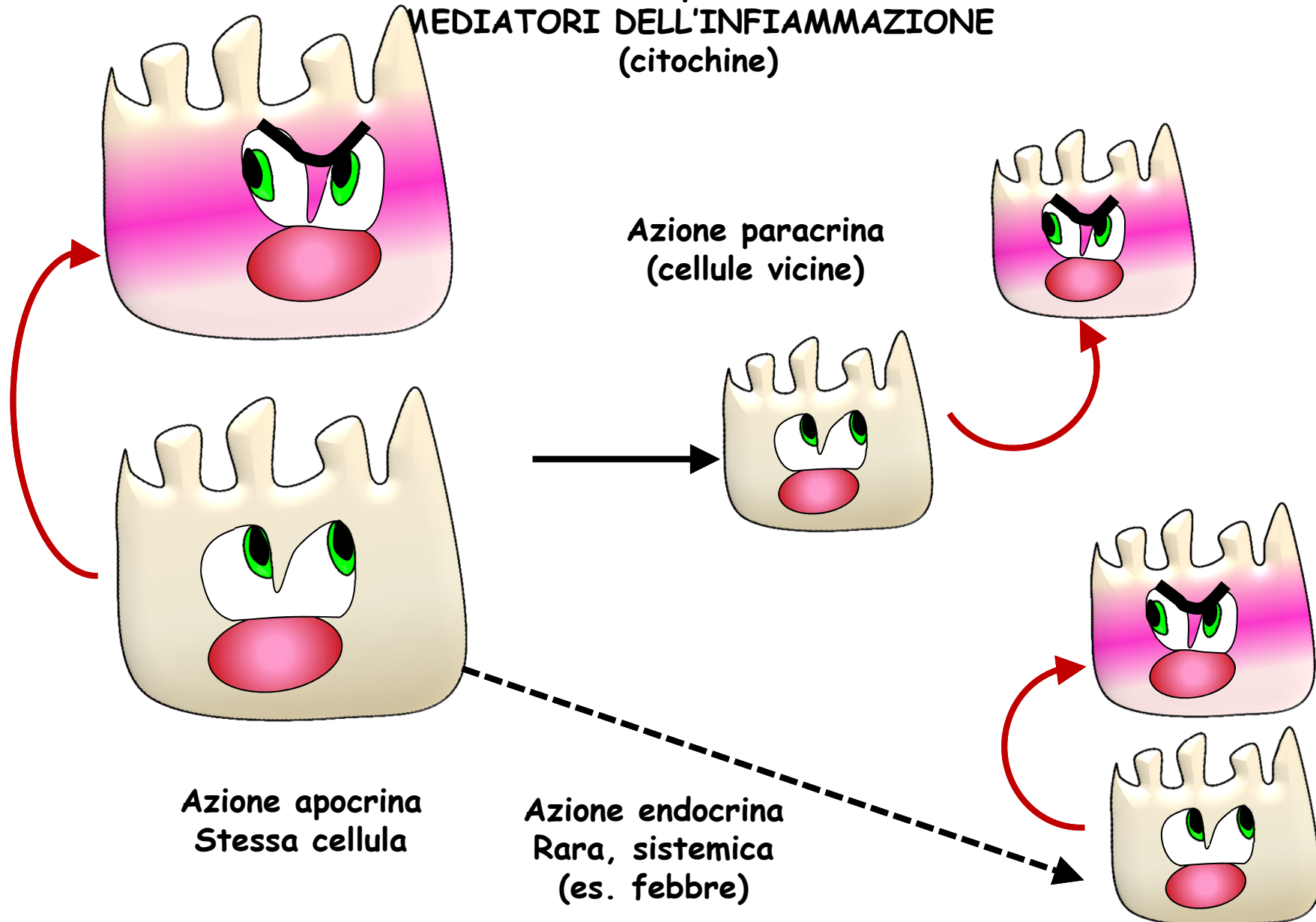


Rilascio di istamina e NO

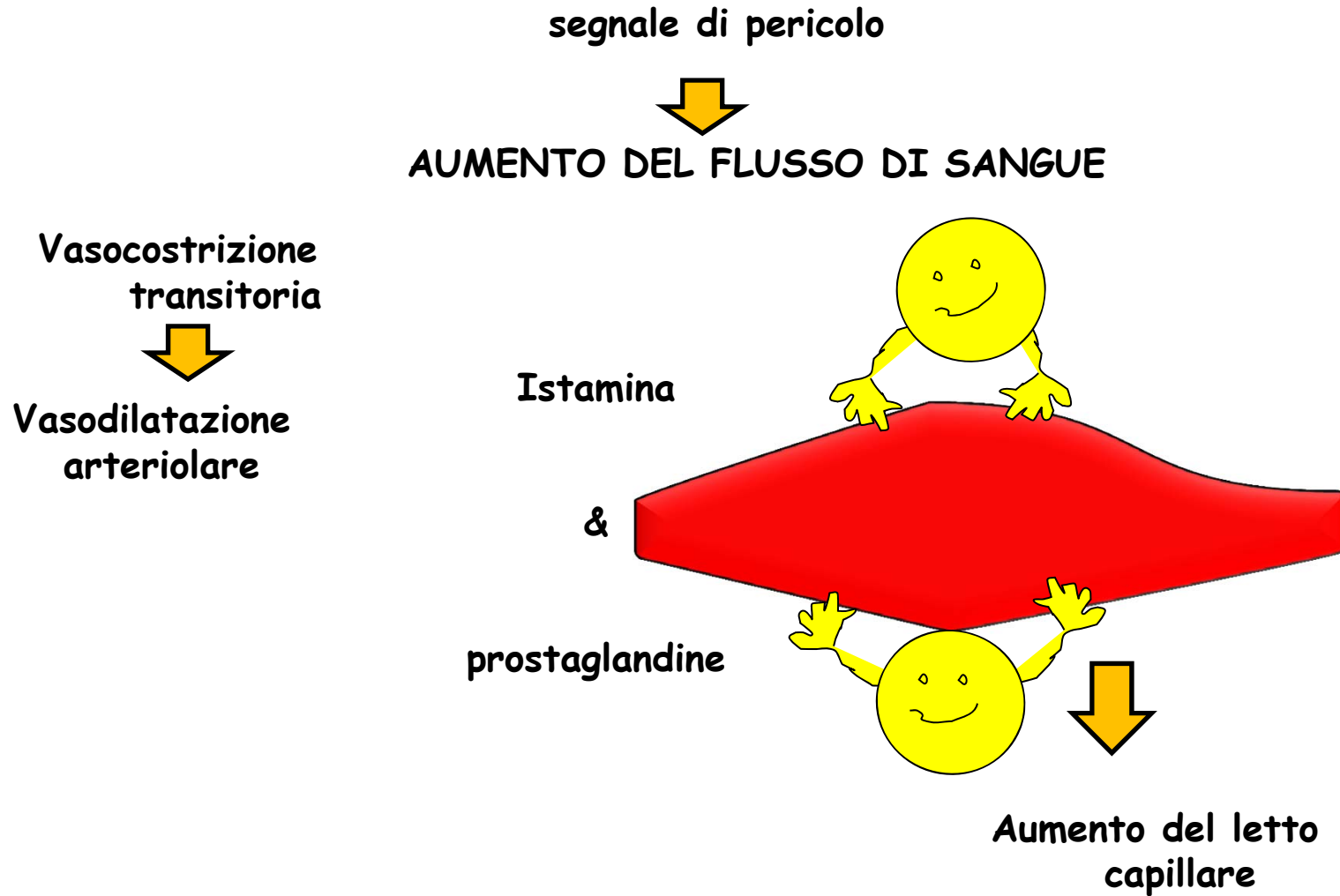


vasodilatazione

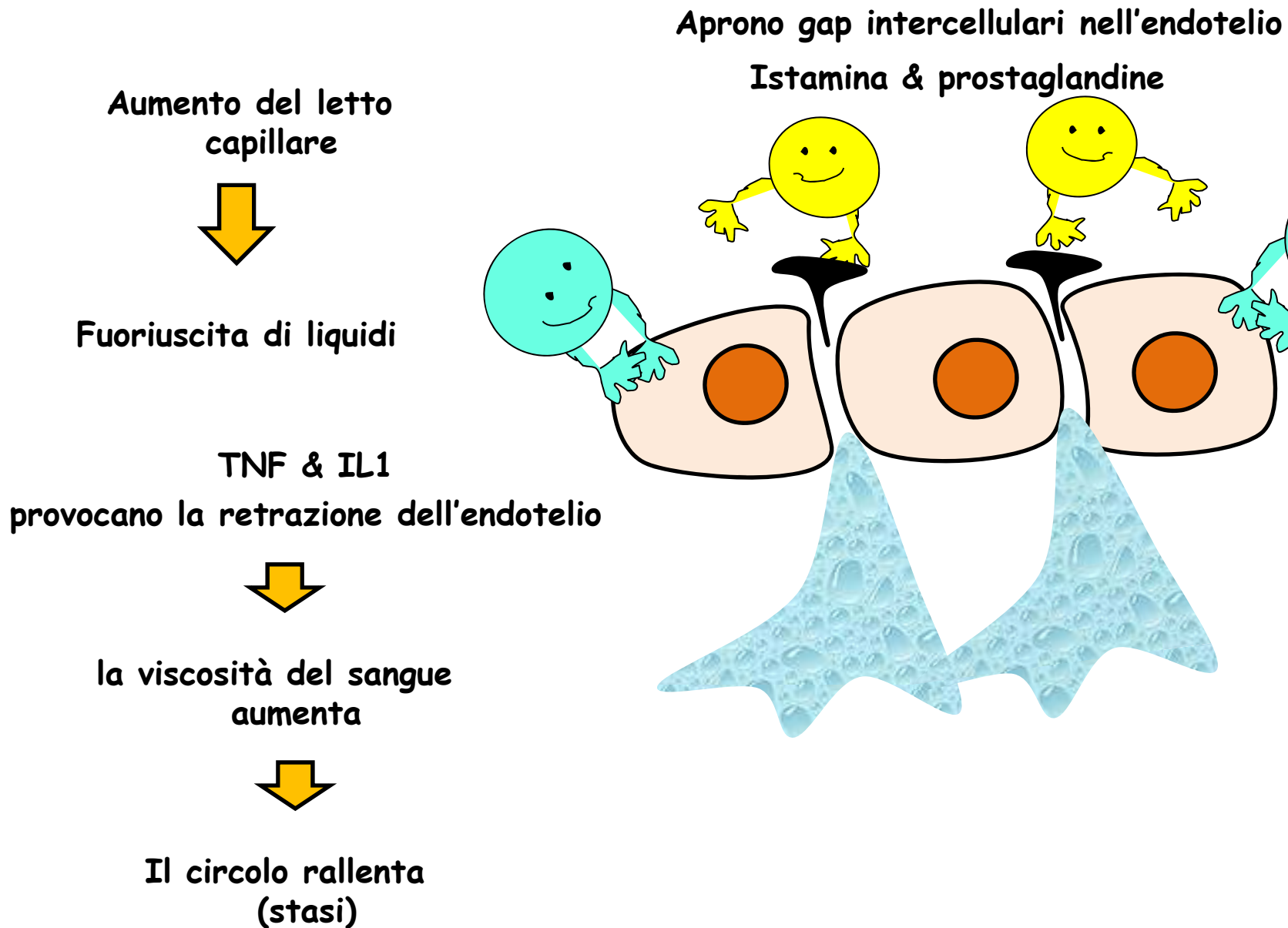
Il riconoscimento provoca il rilascio di
MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE
(citochine)



Lo scopo dell'infiammazione è far giungere dal sangue gli elementi di difesa



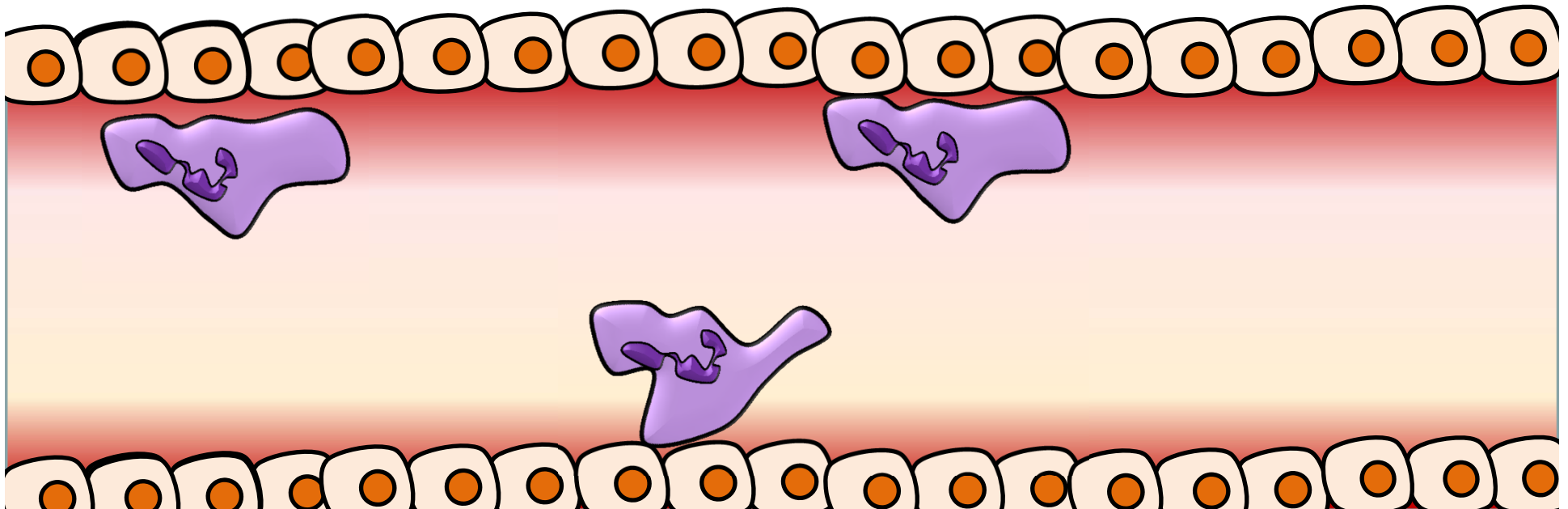
PERMEABILIZZAZIONE DEI VASI



MARGINAZIONE DEI LEUCOCITI

Il circolo rallenta
(stasi)

I leucociti si addossano alle
pareti dei vasi

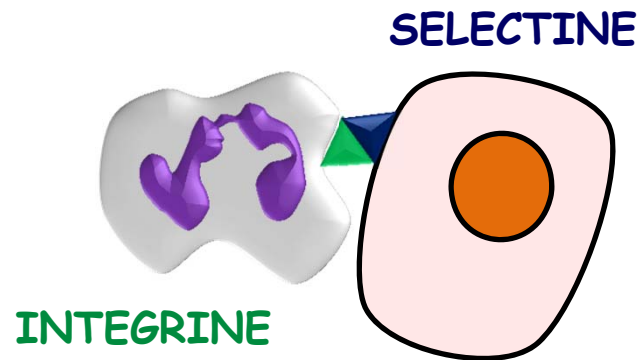


RECLUTAMENTO DEI FAGOCITI

alcune frazioni del
complemento
C5a-C3a-C4a

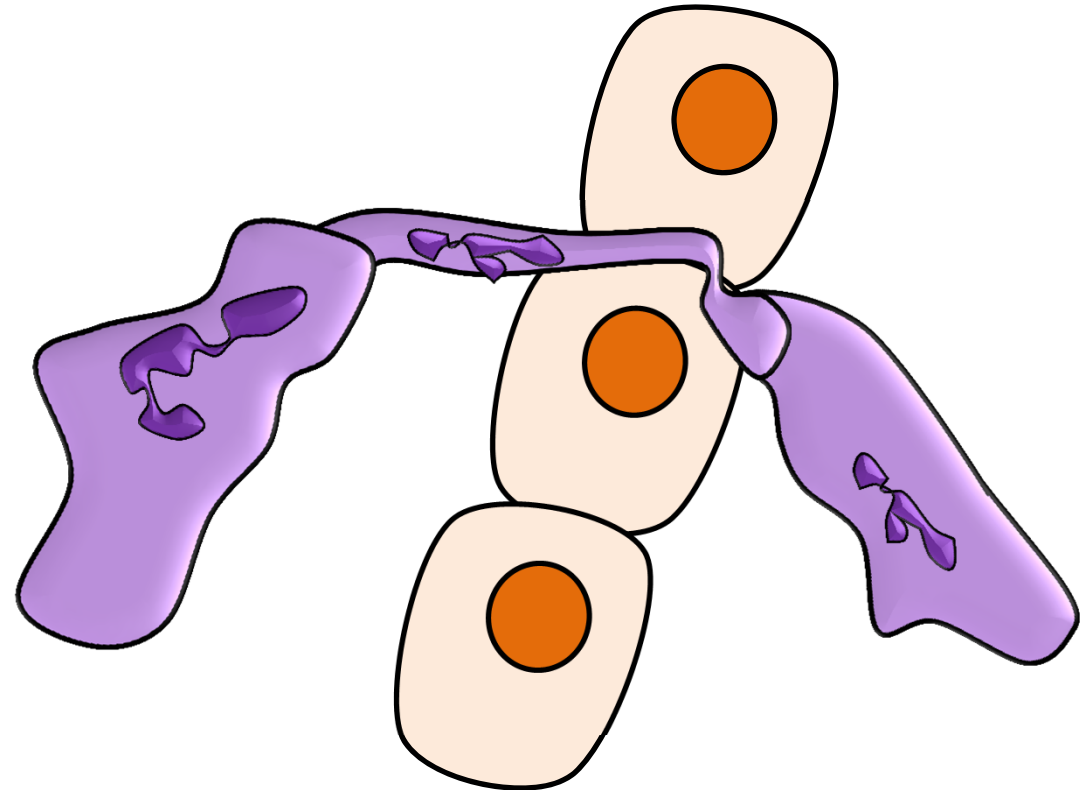


Inducono l'espressione
di molecole di adesione



Grazie a queste e richiamati dalla
chemiotassi positiva i leucociti escono dai
vasi attraverso i gap aperti

DIAPEDESI



E si accumulano al sito
dell'infezione per
eliminare i batteri

LA FAGOCITOSI E' FACILITATA DAL COMPLEMENTO (fase di riconoscimento)

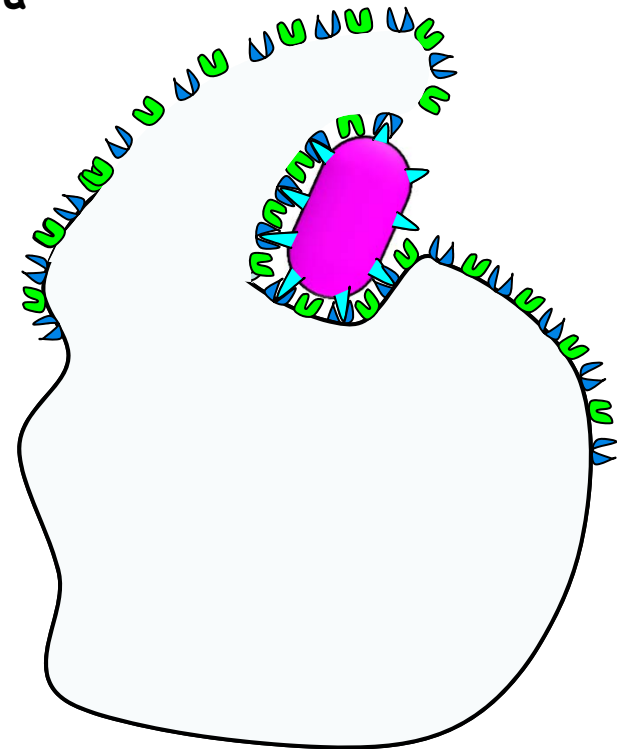
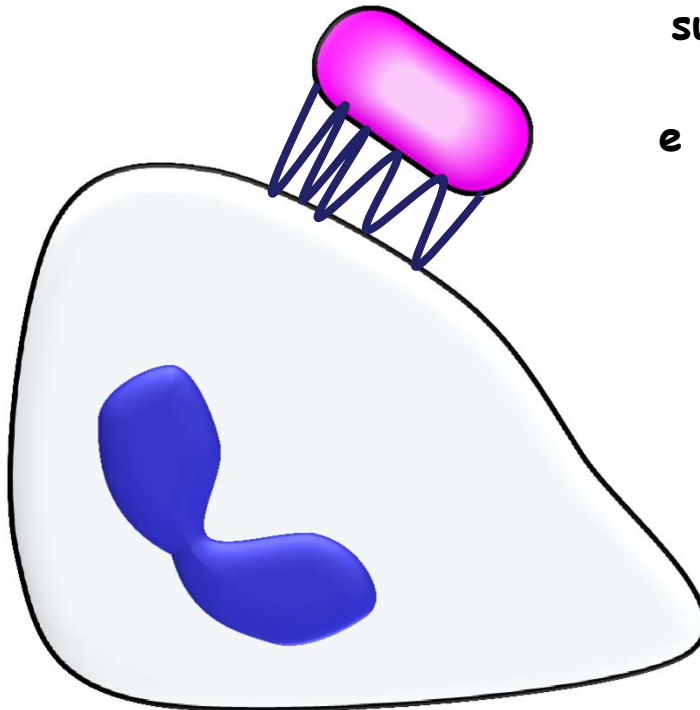
Grazie all'azione delle opsonine
C3b (C4b)

Οπισον = CIBO

Legano i microbi ai
fagociti

Con un meccanismo a cerniera
che coinvolge recettori

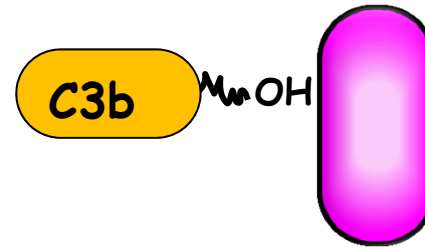
sui batteri
e sui fagociti



C3b si lega in modo **ASPECIFICO** alle superfici batteriche

Il taglio espone un legame tioestere molto reattivo

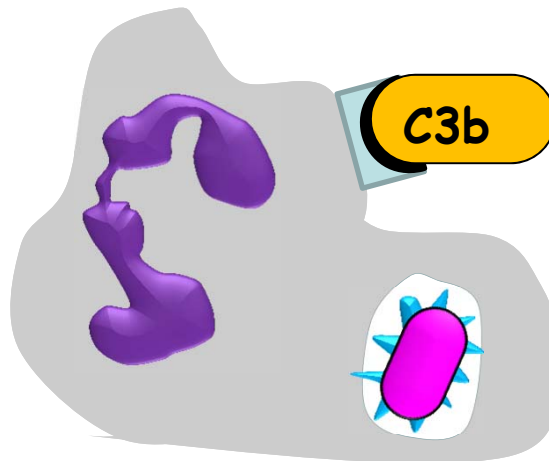
Se C3b si lega a cellule eucariotiche è distrutto dal fattore H (proteasi)



Che reagisce con gruppi OH di cellule vicine

I batteri non hanno il fattore H restano opsonizzati

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



AL RICHIAMO PARTECIPANO ANCHE CHEMOTASSINE BATTERICHE

chemiotassine
complemento

Chemiotassine batteriche

MIGRAZIONE

Es. N-term rimosse
dalle proteine

N-fMet-Leu-Phe:
efficace a $[10^{-11} \text{ M}]$



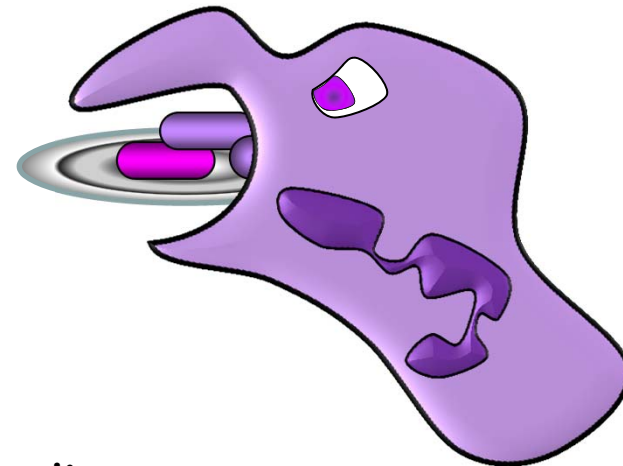
INTERAZIONE FAGOCITA
MICRORGANISMO



ATTIVAZIONE!



FAGOCITOSI



In qualche caso i fagociti degranulano e riversano gli
enzimi lisosomiali all'esterno