

Gli agenti patogeni delle malattie infettive

I microrganismi sono molto diffusi in natura, essendo presenti sia nell'ambiente che su organismi viventi.

Essi vengono distinti in due grandi gruppi: saprofiti e parassiti.

- I **saprofiti** sono in grado di vivere e moltiplicarsi utilizzando come sostanze nutritive materiali inanimati.
- I **parassiti** possono vivere solo su organismi viventi, nutrendosi di cellule, tessuti o materiali organici di cui sono costituiti questi organismi che li ospitano.

Alcuni parassiti sono in grado di vivere sia nell'ambiente esterno che su organismi viventi e sono perciò detti parassiti facoltativi, mentre i parassiti obbligati sono quei microrganismi che possono sopravvivere e riprodursi solo su organismi viventi.

Non tutti i parassiti sono dannosi per l'organismo ospite (ospite = che ospita). Possiamo infatti distinguere 3 possibili interazioni tra il parassita e l'ospite: commensalismo, simbiosi e parassitismo patogeno.

Commensalismo. I commensali sono quelli che "partecipano a un pranzo", senza arrecare danno a chi li ha invitati. L'organismo ospite non è disturbato dai parassiti commensali, che trovano nell'ospite i materiali nutritivi necessari alla loro riproduzione.

Ad esempio, i batteri presenti sulla nostra pelle vivono cibandosi dei detriti cellulari e delle secrezioni che si depositano sulla superficie cutanea, senza arrecarci danni né particolari vantaggi.

Simbiosi. Nella simbiosi sia il parassita che l'ospite sono avvantaggiati dalla "convivenza": ad esempio, alcuni batteri che vivono nell'intestino crasso trovano in questa sede l'ambiente di vita ideale, ma, a loro volta, producono sostanze utili anche per l'ospite, come la vitamina K.

Parassitismo patogeno. Un parassita patogeno determina danni più o meno gravi per l'ospite in cui si riproduce.

Le malattie infettive sono provocate da microrganismi parassiti patogeni che appartengono ai seguenti gruppi:

- batteri;
- virus;
- funghi microscopici (miceti);
- protozoi.

Nei Paesi occidentali, le malattie infettive più frequenti sono di origine batterica e virale. Verranno perciò qui trattati gli agenti patogeni di queste malattie: i batteri e i virus.

I batteri

I batteri sono microrganismi **unicellulari**, costituiti cioè da una sola cellula, simili a cellule vegetali ma privi di clorofilla.

Sono **procarioti**, ossia organismi dotati di un nucleo primordiale, non visibile al microscopio perché privo di membrana nucleare.

Le dimensioni dei batteri sono dell'ordine di qualche **micron** (millesimo di millimetro) di lunghezza (tra 0,4 e 14 micron) e di spessore (tra 0,2 e 1,2 micron). Simili ai batteri ma con alcune caratteristiche particolari che li avvicinano ai virus sono: le rickettsie, i micoplasmi e le clamidie.

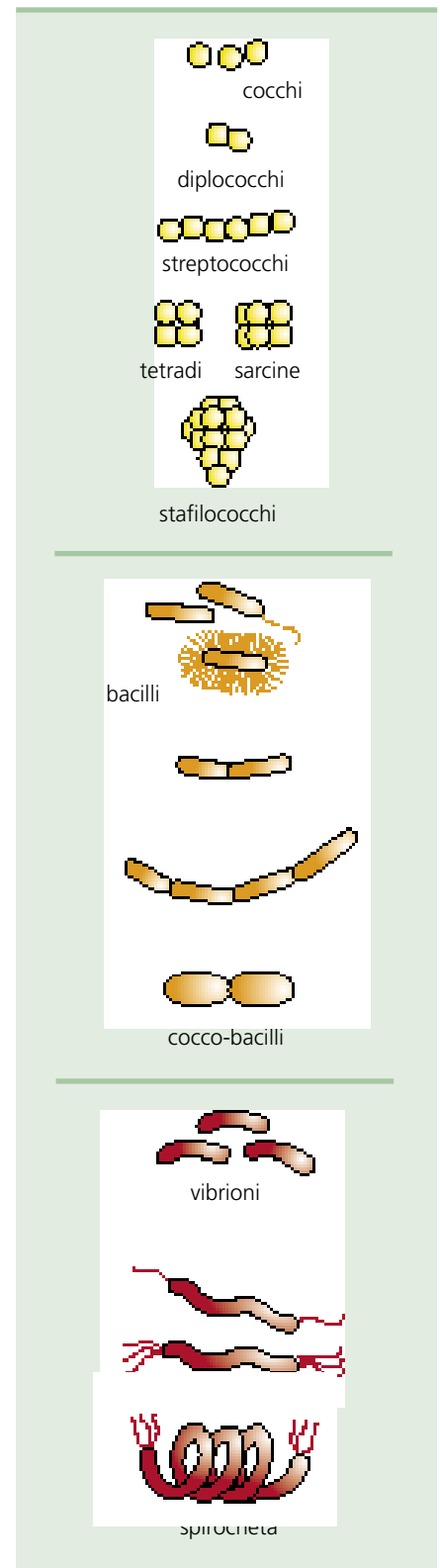
La forma dei batteri può essere: sferica, cilindrica e incurvata.

I batteri di forma sferica sono i **cocchi**, che possiamo ritrovare isolati o raggruppati a due a due (**diplococchi**), a quattro (**tetradi**), a "dado" in otto (**sarcine**), oppure a catenelle (**streptococchi**) o a grappoli (**stafilococchi**).

I batteri cilindrici sono detti **bacilli** e anch'essi possono trovarsi isolati o a gruppi di due (diplobacilli) o a catenelle (streptobacilli) o a palizzata.

I batteri ricurvi sono detti **vibrioni** se hanno una sola curva, **spirilli** se hanno più curve sinuose e **spirochete** se

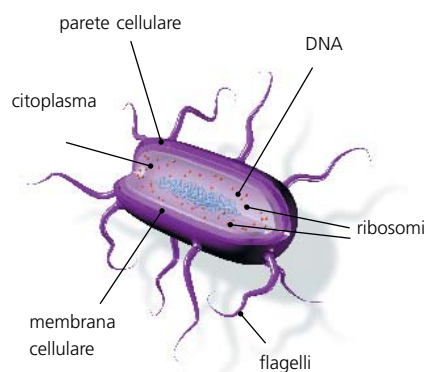
hanno forma elicoidale (molte curve ristrette).



Gli agenti patogeni delle malattie infettive

Struttura dei batteri

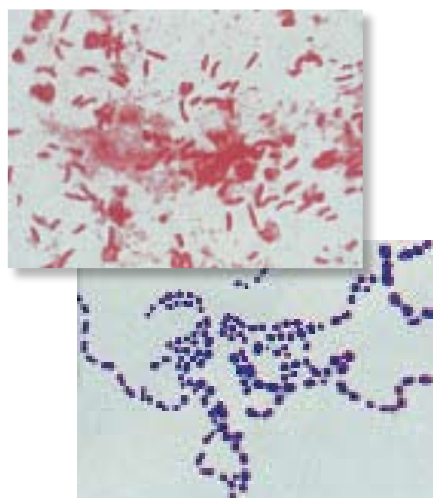
I batteri sono cellule un po' diverse dalle cellule che noi conosciamo. Essi possiedono, infatti, un involucro esterno, detto parete cellulare, che permette ai batteri di mantenere la loro forma.



Una particolare **colorazione**, detta di **Gram**, permette di suddividere i batteri in due grossi gruppi:

- **Gram positivi** (Gram +), che si colorano in violetto;
- **Gram negativi** (Gram -), che assumono, invece, un colore rosso.

Questa differenza di colorazione è legata al diverso spessore e alla diversa composizione chimica della parete cellulare.



La colorazione di Gram distingue batteri Gram positivi (violetti) e Gram negativi (rossi).

Internamente alla parete troviamo la **membrana cellulare**, che presenta delle sottili invaginazioni (pieghe verso l'interno) dette **mesosomi**, ricchi di enzimi ossidativi, che permettono la produzione di energia (svolgono la funzione dei mitocondri, che nelle cellule batteriche non ci sono).

La membrana cellulare racchiude il **citoplasma**, molto meno complesso di quello delle nostre cellule, perché non contiene organuli (come i mitocondri, l'apparato di Golgi, il reticolo endoplasmatico, i centrioli); sono presenti, invece, piccoli **granuli** di materiale nutritivo (amido, glicogeno, ecc.), e i **ribosomi**, per la sintesi delle proteine.

Il nucleo è privo di membrana nucleare (manca anche il nucleolo) e non è perciò visibile; è costituito da una **lunga molecola circolare di DNA a doppia elica**, attaccata alla membrana cellulare o ai mesosomi.

Oltre a queste strutture, comuni a tutti i batteri, vi sono altre strutture presenti solo in alcune specie batteriche:

- la **capsula**, uno strato di materiale gelatinoso che circonda all'esterno la parete cellulare;
- i **flagelli**, sottili "peli" che permettono il movimento dei batteri che ne sono provvisti. I batteri "flagellati" possono avere uno o più flagelli, disposti in vario modo intorno alla parete cellulare. Il movimento dei batteri privi di flagelli può essere dovuto a **moti browniani**, vibrazioni dovute all'urto con le molecole dei fluidi in cui sono immersi, oppure alla presenza di altre strutture (ad esempio, nelle spirochete è dovuto alla contrazione di un filamento che unisce le due estremità della spirale);
- i **pili** e le **fimbrie** sono simili ai flagelli, ma hanno altre funzioni: i pili permettono il trasferimento di materiale genetico ad altri batteri, mentre le fimbrie sono organi di adesione ad altre strutture.

- le **spore**: alcuni batteri Gram positivi sono in grado di produrre un involucro resistente, una specie di guscio protettivo, chiamato spora, che permette la sopravvivenza del germe in condizioni ambientali sfavorevoli per variazione del pH, per carenza di sostanze nutritive o di acqua (essiccamento), ecc.

I batteri produttori di spore, detti "**sporigeni**", possono essere **aerobi** (Bacilli) o **anaerobi** (Clostridi).

Le spore non compiono attività metaboliche e pertanto non sono in grado di riprodursi, sono inerti, sono come dei germi "in letargo", in attesa di "tempi migliori", ossia di condizioni ambientali favorevoli. Sono molto resistenti all'essiccamento (sono impermeabili), all'azione del calore, radiazioni UV, disinfettanti. Possono perciò sopravvivere a lungo nell'ambiente esterno.

Il processo di formazione delle spore è detto **sporulazione**, mentre il processo di liberazione del germe originario (forma vegetativa) dalla spora è detto **germinazione**.

La germinazione avviene quando le condizioni ambientali tornano a essere favorevoli per il germe in forma vegetativa.

L'attività metabolica del germe può riprendere solo quando è avvenuta la germinazione, ossia quando la spora si è trasformata nella forma vegetativa e solo in questa forma il germe può riprodursi.

Il *Clostridium tetani*, ad esempio, è il germe sporigeno anaerobico responsabile del **tetano**. Le sue spore sono presenti nel terreno e, in occasione di un trauma, possono penetrare nel nostro organismo. Qui le spore possono trovare condizioni ottimali per la germinazione (assenza di ossigeno – è un germe anaerobio – presenza di materiali nutritivi) e "liberare" le forme vegetative, che iniziano, con l'attività

Gli agenti patogeni delle malattie infettive

metabolica, la produzione di una potente **tossina**, responsabile di questa grave malattia.

Metabolismo batterico

Il metabolismo batterico è l'insieme delle reazioni chimiche che avvengono nella cellula batterica.

I batteri sono costituiti per l'80% circa di acqua, e per il resto da sostanze contenenti carbonio, idrogeno, ossigeno e azoto.

Per le loro attività metaboliche, i batteri devono dunque procurarsi dall'esterno acqua, carbonio, azoto e altri elementi.

In base alla fonte di carbonio utilizzata i batteri vengono divisi in:

- **autotrofi**, che utilizzano una sostanza inorganica, l'anidride carbonica (CO₂), come fonte di carbonio;
- **eterotrofi**, che utilizzano come fonte di carbonio sostanze organiche (come gli zuccheri), prodotte da altri organismi.

La maggior parte dei batteri patogeni per l'uomo sono eterotrofi e utilizzano, oltre a fonti di carbonio organiche, anche fonti organiche di azoto (proteine, ecc.).

Il metabolismo, anche per i batteri, comprende reazioni costruttive (anabolismo) e reazioni demolitive (catabolismo), utilizzate, queste ultime, per la produzione di **energia**.

L'energia viene prodotta attraverso l'**ossidazione** di zuccheri, grassi, proteine, oppure la **fermentazione** degli zuccheri, o altri processi metabolici demolitivi (come i processi putrefattivi).

I batteri vengono inoltre distinti, in base alla capacità di vivere in presenza di ossigeno, in:

- **aerobi obbligati**, che vivono solo in presenza di ossigeno;
- **anaerobi obbligati**, che svolgono le loro attività vitali solo in assenza di ossigeno.

● **aerobi/anaerobi facoltativi**: sono in grado di vivere sia in presenza che in assenza di ossigeno.

I batteri necessitano di notevoli quantità di materiali nutritivi, perché si riproducono molto rapidamente.

La **riproduzione** dei batteri avviene per un processo definito "**scissione semplice**" (o scissione binaria) che in realtà semplice non è, per la complessità delle diverse fasi della divisione cellulare. Nella scissione semplice da una cellula madre si ottiene la formazione di due cellule figlie identiche alla cellula madre (con lo stesso DNA).

La velocità di riproduzione dei batteri è molto elevata (si riproducono in media ogni 20-30 minuti), per cui molto frequentemente si possono verificare **mutazioni genetiche** che spiegano, ad esempio, la comparsa di nuovi "ceppi batterici" resistenti ai disinfettanti o agli antibiotici.

Queste mutazioni sono più frequenti in alcune specie batteriche che presentano fenomeni di **riproduzione "sessuata"**, in cui batteri provvisti di particolari strutture (i **pili**) sono in grado di trasferire materiale genetico (plasmidi, porzioni di DNA circolare, contenenti uno o più geni) ad altri batteri, che acquisiscono così nuove proprietà (ad esempio la resistenza a uno o più antibiotici).

Azione patogena dei batteri. I batteri patogeni, penetrati nell'organismo, sono in grado di determinare **danni** agli organi nei quali si localizzano (o in altri organi) e danni generali (febbre, malessere, ecc.) legati alla **riproduzione** stessa dei batteri o alla produzione di sostanze tossiche, chiamate **tossine**.

Le tossine vengono distinte in: **esotossine** ed **endotossine**.

Le esotossine sono prodotte dai batteri e liberate nei liquidi corporei, mentre le endotossine sono componenti

chimiche della parete dei batteri Gram negativi, che si liberano solo in seguito alla disgregazione dei batteri stessi.

Se le tossine sono molto potenti, la gravità della malattia è legata più all'azione di queste che non alla rapidità di moltiplicazione dei batteri che le producono: è questo il caso del tetano, della difterite e del botulismo o di malattie meno gravi come le intossicazioni alimentari provocate da vari tipi di batteri (Stafilococchi, ecc.).

Per i batteri (la maggior parte) che non producono tossine potenti, la gravità della malattia è legata sia alla velocità di riproduzione che alla quantità di tossine prodotte.

La **velocità di riproduzione** dei batteri nell'organismo ospite dipende da vari fattori, quali: la **capacità di aderire** e fissarsi a cellule e tessuti; la produzione di **enzimi che disgregano** i tessuti; o di enzimi (ad esempio la coagulasi) e strutture cellulari (la capsula) che **impediscono la fagocitosi** dei germi da parte dei globuli bianchi, ecc. Alcuni batteri producono **enzimi in grado di inattivare gli antibiotici** usati nella terapia anti-batterica. È questo uno dei meccanismi che determina la "antibiotico-resistenza".

Contro i batteri. I batteri patogeni, per poter dare una malattia devono essere in grado di superare le resistenze opposte dall'organismo, i meccanismi di difesa specifici e aspecifici: la produzione di **anticorpi**, la **fagocitosi**, la **reazione infiammatoria**, le **barriere naturali**...

I batteri patogeni possono essere, inoltre, combattuti mediante l'uso di agenti chimici e fisici definiti **disinfettanti**, che permettono la loro eliminazione dall'ambiente o dalla superficie corporea.

Tuttavia i disinfettanti hanno, per lo più, un "**uso esterno**", non possono perciò essere ingeriti per andare a distruggere germi presenti nella profon-

Gli agenti patogeni delle malattie infettive

dità dei tessuti. Per combattere le malattie batteriche, ossia per distruggere i batteri che si riproducono nei nostri tessuti, vengono utilizzati dei farmaci, detti, appunto "antibatterici".

Questi farmaci hanno azione selettiva: danneggiano cioè i batteri ma non le cellule umane.

I **farmaci antibatterici** vengono distinti in due grosse categorie:

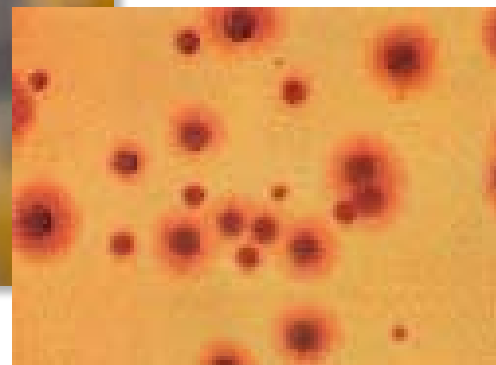
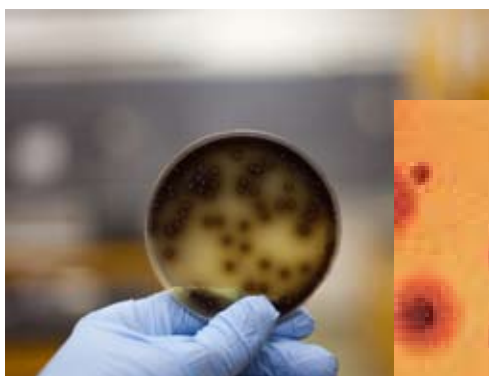
- **gli antibiotici**, prodotti da batteri o funghi (sono dunque prodotti "naturali");
- **i chemioterapici**, composti chimici di sintesi industriale.

Il primo antibiotico fu "scoperto" da **Alexander Fleming** nel 1924; egli notò infatti come colonie di una muffa (*Penicillium notatum*) fossero in grado di inibire la crescita di alcuni batteri; successivamente venne identificata la sostanza anti-batterica prodotta da questa muffa e a essa venne dato il nome di **penicillina**.

Successivamente vennero isolati molti altri antibiotici, tra i quali ricordiamo le Cefalosporine, le Tetracicline, il Cloramfenicolo, l'Eritromicina, la Streptomicina, ecc.

Tra i **chemioterapici antibatterici** ricordiamo: i **sulfamidici**; i "disinfettanti delle vie urinarie" (acido nalidixico, i nitrofurani, ecc.); l'isoniazide e il PAS (acido para-amino-salicilico), usati per la tubercolosi, ecc.

Tutti questi farmaci sono in grado di combattere una o più specie batteriche; tuttavia esistono **specie batteriche resistenti** a questo o a quel farmaco e, anche all'interno di specie batteriche generalmente sensibili, vi possono essere ceppi resistenti a particolari antibiotici o chemioterapici. Perciò, nella scelta di un farmaco antibatterico, bisogna tener conto della sensibilità o resistenza dei batteri da distruggere, che può essere evidenziata con un particolare esame, l'**antibiogramma**.



Colonie batteriche e antibiogramma. I batteri possono essere coltivati in appositi terreni di coltura che contengono le sostanze nutritive necessarie per il loro metabolismo e la loro riproduzione; in questi terreni i batteri si riproducono molto rapidamente, dando origine ad ammassi di batteri visibili ad occhio nudo, chiamati colonie. Se poniamo intorno alle colonie batteriche alcune gocce di antibiotici, questi distruggeranno i batteri sensibili, ma non quelli resistenti: in questo modo sarà possibile identificare l'antibiotico più adatto per combattere il batterio identificato.

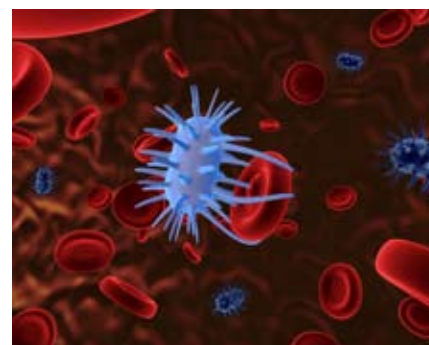
Gli antibiotici vanno presi alle **dosi** e per tutto il **periodo** prescritto dal medico. Infatti, dosi basse non sono efficaci, mentre sospendere l'assunzione degli antibiotici appena sparisce la febbre o si attenuano i vari sintomi è un errore, perché l'infezione non è ancora debellata e può riaccendersi dopo pochi giorni.

La terapia antibiotica va, invece, sospesa se compaiono **disturbi tossici** o **allergici**. Infatti va ricordato che tutti i farmaci sono sostanze chimiche estranee al nostro organismo e la loro introduzione può determinare la comparsa di effetti tossici e allergici talvolta più gravi della malattia che si vuol combattere: bisogna perciò evitare una eccessiva disinvoltura nell'uso di qualsiasi farmaco, antibiotici compresi.

I virus

I **virus** sono delle **particelle ultramicroscopiche**, che non sono in grado di riprodursi autonomamente perché non hanno un'organizzazione cellulare, essendo privi di strutture importanti per le attività metaboliche, come i ribosomi o gli organuli per la produ-

zione di energia (i mesosomi dei batteri e i mitocondri delle cellule animali). Sono costituiti solamente da una molecola di un acido nucleico (DNA o RNA) racchiusa da un **involucro proteico** (detto capsid).



L'attacco di un virus.

I virus possono riprodursi solo all'interno di cellule di altri organismi, utilizzando ai propri fini (costruzione di nuove particelle virali) le strutture di queste cellule: sono perciò dei *parassiti intracellulari obbligati*.

Dimensioni. I virus sono più piccoli dei batteri e l'unità di misura più adatta per queste particelle è il **nanometro** (nm)

Gli agenti patogeni delle malattie infettive

o **millimicron** (m μ), che è la millesima parte del micron. Il loro diametro varia dai 20 ai 2-300 nm. Sono perciò visibili solo al microscopio elettronico.

Riproduzione dei virus. I virus si riproducono solo nelle cellule che infettano. I meccanismi riproduttivi sono diversi, ma possiamo, schematicamente, suddividerli in alcune fasi :

1) adesione alla cellula da infettare;
2) penetrazione nella cellula;
3) perdita dell'involucro proteico: inizio della fase di *eclissi*, nella quale il virus "sembra" scomparso; in realtà, durante la fase di eclissi, il virus (ora ridotto al solo acido nucleico) comincia a far produrre dai ribosomi della cellula i "pezzi" dell'involucro proteico e copie del suo stesso acido nucleico (DNA o RNA).

Gli enzimi della cellula copiano, infatti, dall'acido nucleico virale, numerose copie di RNA messaggeri, che i ribosomi utilizzano poi per produrre le proteine che costituiscono l'involucro del virus. Inoltre altri enzimi della cellula ricopiano l'intero acido nucleico virale, cosicché sia la parte interna che quella esterna del virus è riprodotta in più copie.

4) Con l'assemblaggio dei pezzi del virus si ha la formazione di nuove particelle virali complete (è finita l'eclissi), pronte per uscire dalla cellula e andare a infettarne altre.

5) L'emissione dei virus neoformati può avvenire attraverso due diversi meccanismi:

I) per gemmazione, senza rottura della membrana cellulare: i virus vengono avvolti da un ulteriore involucro, derivato dalla membrana cellulare, detto pericapside, e escono dalla cellula "alla spicciolata" senza danneggiarla;

II) per lisi cellulare: si ha la rottura della membrana cellulare con l'uscita in massa di tutti i virus neoformati. La cellula muore, mentre i virus pos-

sono andare a infettare altre cellule. Attraverso la loro riproduzione nelle cellule, i virus possono determinare danni più o meno gravi all'organismo infettato; si può così avere una infezione latente oppure una malattia infettiva virale o addirittura la morte dell'ospite. Ogni virus danneggia prevalentemente alcuni organi, perché è in grado di aderire e penetrare prevalentemente nelle cellule di questi organi, mentre non è in grado di riprodursi in altri tipi di cellule. Questo spiega perché due virus come il virus dell'epatite e quello della poliomielite, pur potendo penetrare entrambi attraverso l'apparato digerente, provocano danni a organi diversi, rispettivamente al fegato e al midollo spinale.

L'infezione virale può provocare effetti diversi sulla cellula in rapporto al tipo di virus, al tipo di cellula e ad altre variabili ambientali.

L'**infezione litica** è quella in cui il ciclo di riproduzione del virus determina una serie di modificazioni irreversibili del metabolismo cellulare e termina con la lisi della cellula e quindi con la sua morte, accompagnata dalla fuoriuscita dei virus neoformati.

In altri casi la liberazione dei virus non porta alla morte della cellula, in quanto non si creano danni sostanziali, anzi la cellula continua a moltiplicarsi formando un **clone*** di cellule contenenti le particelle virali: questo tipo di infezione viene definito **infezione permanente**.

*Un clone è un ammasso di cellule tutte derivate da un'unica cellula progenitrice e pertanto tutte geneticamente identiche.

Vi è un terzo tipo di rapporto cellule-virus chiamato **infezione latente**, in cui il genoma virale è presente nella cellula ma non interferisce sul meta-

bolismo cellulare e pertanto il virus non si riproduce, rimane latente fino a quando non intervengono fattori scatenanti che rompono questo equilibrio e restituiscono al virus la sua capacità di indurre un ciclo litico.

Un esempio tipico di questa infezione nell'uomo è rappresentato dall'*Herpes labialis*, la cui presenza nelle cellule della regione labiale si evidenzia attraverso la comparsa di una caratteristica manifestazione vescicolosa, comunemente detta "febbre" del labbro, in seguito a stati di stress o dopo esposizione ai raggi solari o in seguito a stato febbrile. La comparsa e la scomparsa di questa sintomatologia può essere spiegata come l'attivazione del genoma virale già presente in modo latente nella cellula.

Infine riveste una notevole importanza l'**infezione trasformante** in cui il genoma virale si integra in quello cellulare; la cellula così "trasformata" acquista nuovi caratteri simil tumorali: perde l'inibizione da contatto, acquista nuovi antigeni ed è in grado di indurre tumori negli ospiti in cui viene inoculato. I virus trasformanti sono chiamati **virus oncogeni**.

Mentre i virus oncogeni a DNA possono integrare facilmente il proprio acido nucleico nel DNA cellulare, quelli a RNA devono possedere un enzima, la **transcriptasi inversa**, che è capace di trascrivere le informazioni genetiche contenute nell'RNA su una molecola di DNA che possa quindi integrarsi nel DNA cellulare. Tra questi virus ricorderemo anche l'HIV-1, agente patogeno dell'AIDS.



Il virus dell'HIV.

Gli agenti patogeni delle malattie infettive

Classificazione dei virus. I virus differiscono tra loro per molte caratteristiche. Possiamo, innanzitutto, distinguere i virus in base all'organismo vivente che infettano: virus animali, vegetali, ecc.; vi sono persino virus che infettano i batteri (sono detti batteriofagi). Un'altra fondamentale distinzione si basa sul tipo di acido nucleico che il virus contiene: virus a **DNA** e virus a **RNA**. Altri elementi per la classificazione sono la forma e la simmetria dell'involucro proteico (capside); la presenza di un secondo involucro esterno (pericapside), derivato dalla membrana della cellula ospite.

Contro i virus. L'organismo umano è in grado di difendersi dalle infezioni virali mediante vari meccanismi quali la produzione di **anticorpi**, la distruzione delle cellule infettate (operata dai **linfociti T**), la produzione di **interferone**.

I **disinfettanti** più attivi contro i virus sono il **cloro**, gli **ipocloriti**, altri composti del cloro e la **formaldeide**,

mentre meno attivi sono i derivati dell'ammonio quaternario, lo iodio e l'alcool.

Il calore e le radiazioni possono distruggere i virus (i raggi UV sono però poco efficaci contro alcuni virus, come quello dell'epatite B, molto resistente anche al calore).

Gli antibiotici, usati per combattere le malattie batteriche, non agiscono sui virus: è perciò sbagliato prendere antibiotici per curare l'influenza, malattia di origine virale.

Contro i virus esistono numerosi farmaci; tuttavia la loro efficacia è limitata e hanno un'elevata tossicità. Infatti combattere i virus vuol dire far penetrare dei farmaci nelle nostre cellule e spesso ciò determina danni anche a queste ultime.

Tra i farmaci usati ricordiamo la **iodo-desossi-uridina (IDU)** e l'**aciclovir**, usati per l'herpes labiale e genitale e per altre infezioni da virus a DNA; l'**AZT**, utilizzato nella cura delle infezioni da HIV (è in grado di inibire la transcriptasi inversa, un enzima speci-

fico del virus HIV), che provoca l'AIDS, altri farmaci contro l'AIDS (**inibitori delle proteasi**), l'**interferone** (simile a quello prodotto naturalmente dal nostro corpo), utilizzato nella cura dell'epatite C.

La terapia antivirale non dà, nella maggior parte dei casi, risultati soddisfacenti; per le malattie virali è perciò fondamentale la **prevenzione**.

