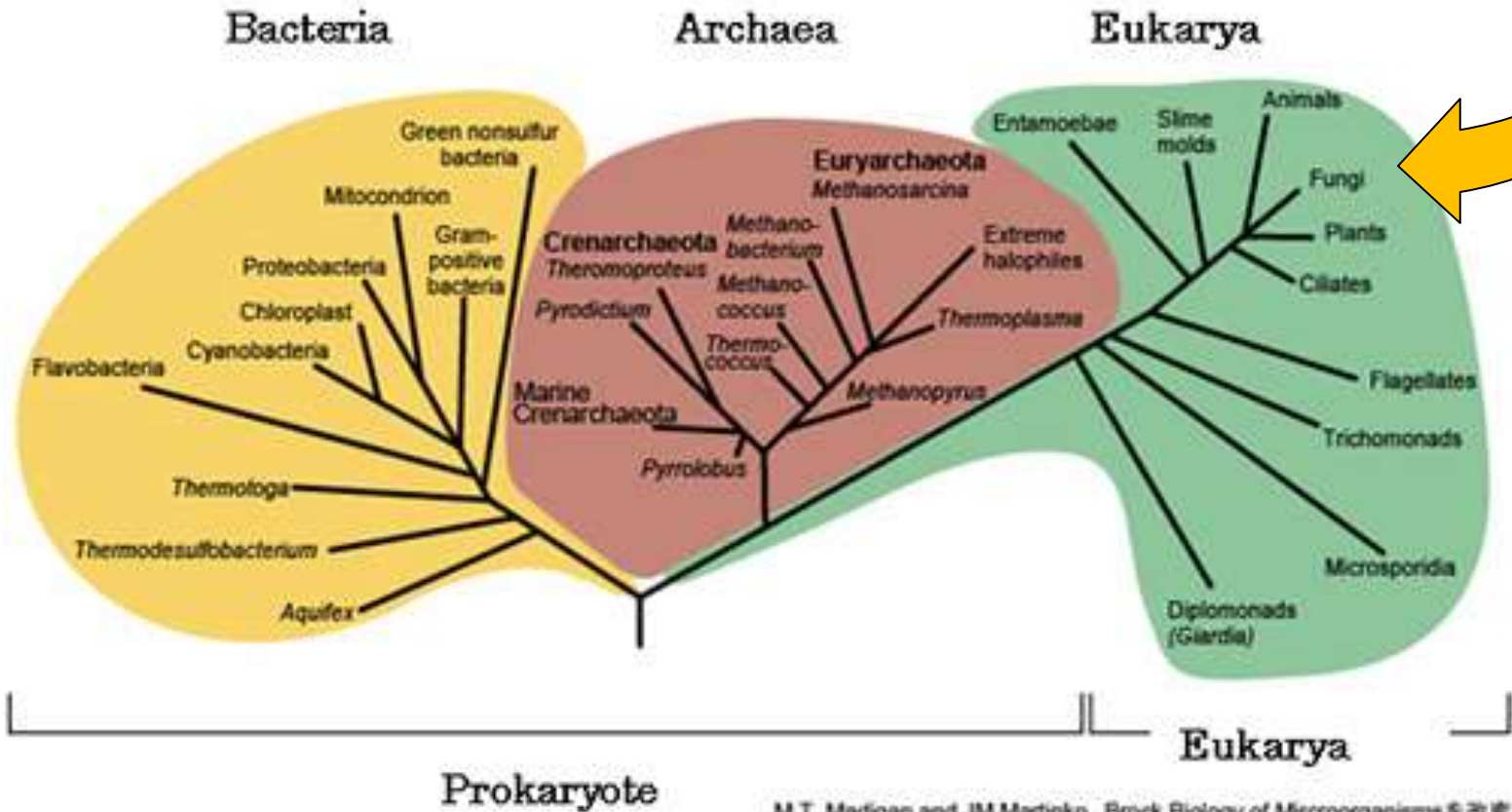




**MICETI**

# CLASSIFICAZIONE

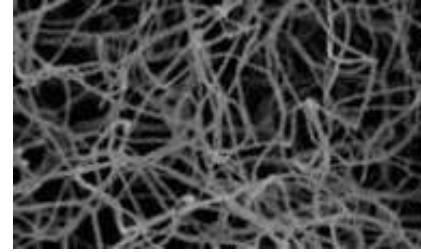


M.T. Madigan and JM Martinko, Brock Biology of Microorganisms 12th Edition

# SUDDIVISIONE ALL'INTERNO DEL REGNO

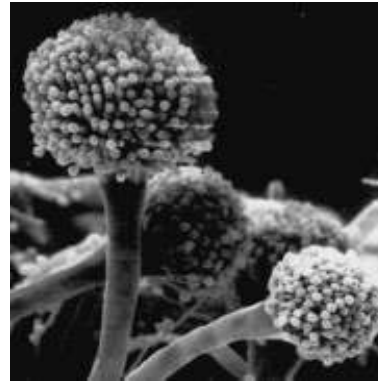
## FUNGHI EDULI

(micelio di ife)



## MUFFE

(tallo miceliale pluricellulare)

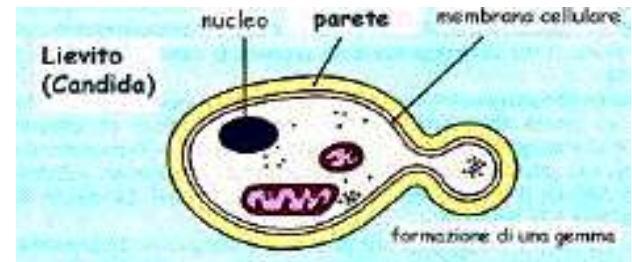
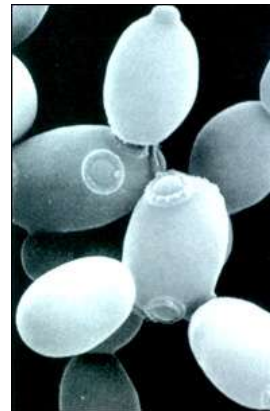


Micete filamentoso (dermatofita)



## LIEVITI

(tallo unicellulare)



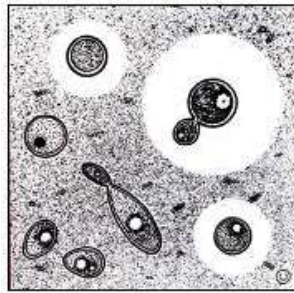
# CARATTERISTICHE MICETI

- ❖ Organismi **EUCARIOTI**
- ❖ Possono essere **saprofiti** e/o **parassiti**
- ❖ Possono essere **unicellulari** (lieviti) o **pluricellulari** (muffe, funghi miceliali)
- ❖ Sono sempre **aerobi** (obbligati o facoltativi)
- ❖ Sono sempre **immobili** (solo le zoospore e alcuni gameti presentano flagelli)
- ❖ Sono **eterotrofi**, cioè necessitano di fonti di C organico. Non ingeriscono particelle alimentari (come i protozoi), ma li assorbono attraverso la membrana. Per ottenere questi nutrienti secernono un ricco corredo enzimatico che permette loro di scomporre i substrati più vari (lignina, chitina, cellulosa, cheratina...) e di assorbirli.
- ❖ Producono e secernono una gran varietà di prodotti metabolici alcuni molto **tossici** per l'uomo .

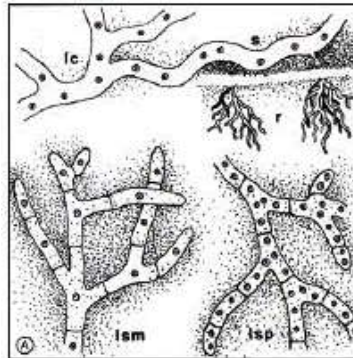
# MORFOLOGIA CELLULA FUNGINA

I miceti si dividono in 3 grandi gruppi:

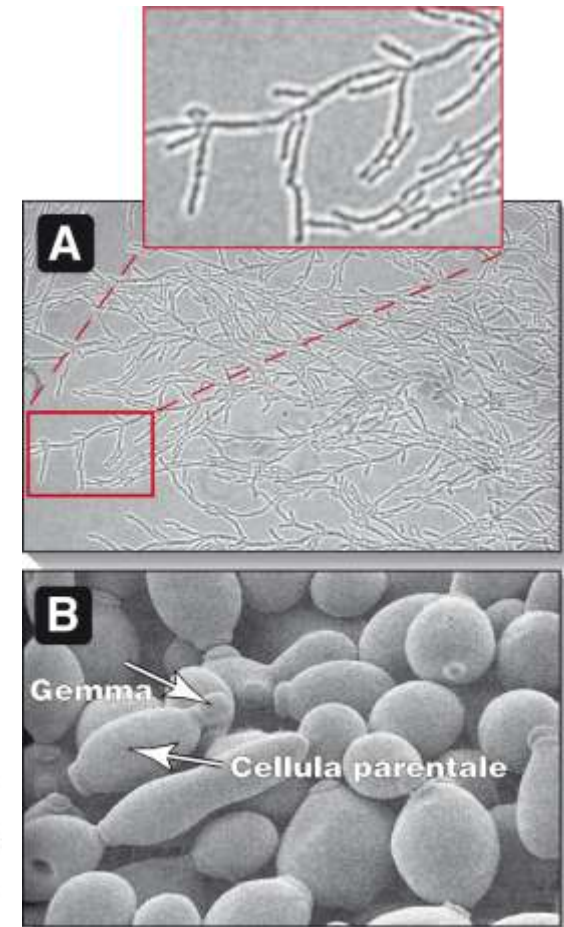
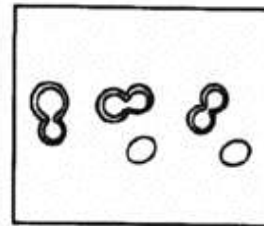
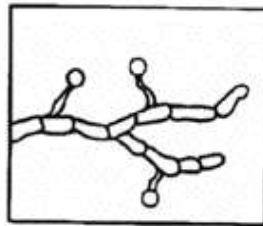
## 1. LIEVITI



## 2. MUFFE

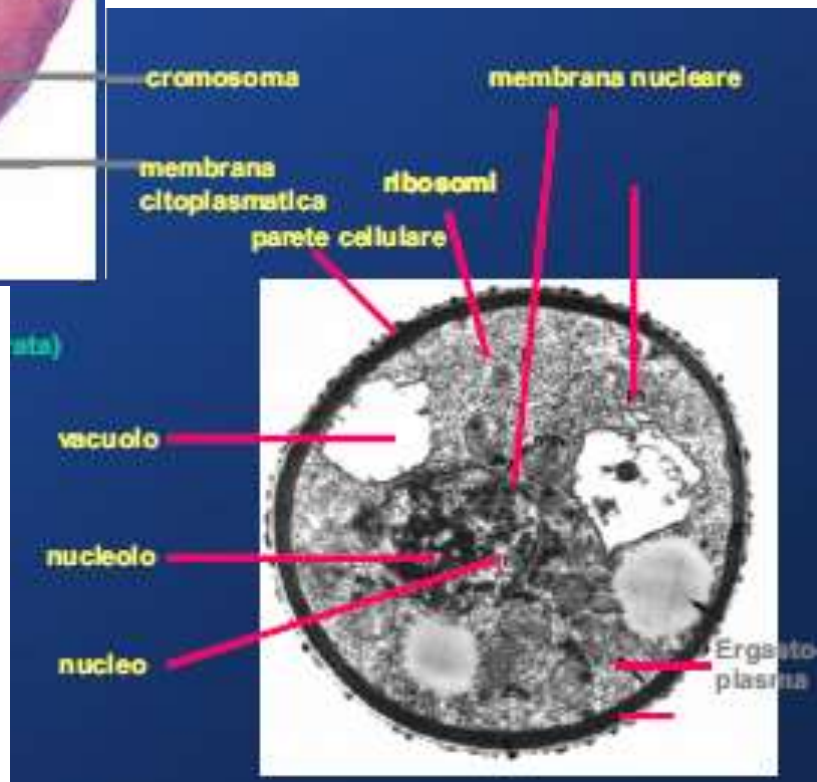
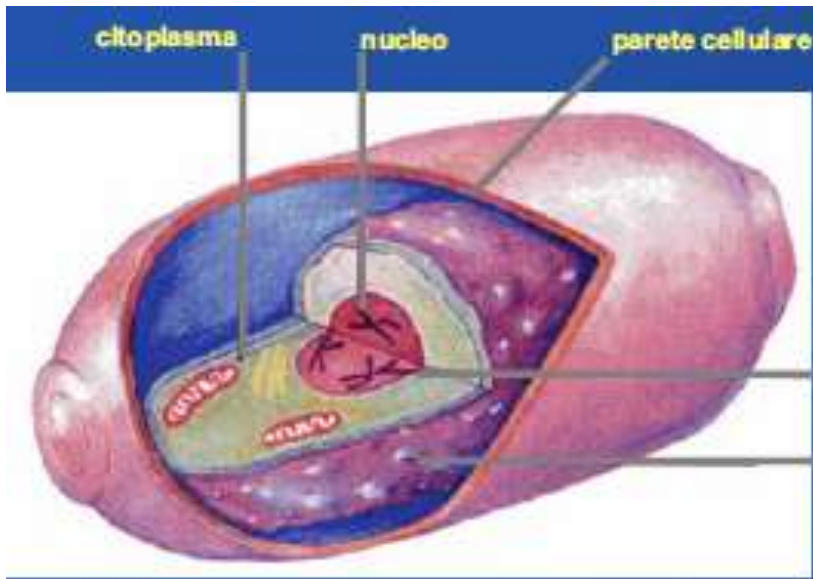


## 3. DIMORFI

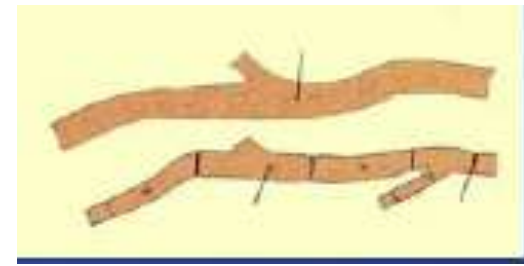


# LIEVITI

Funghi lievitiformi: cellula con aspetto **sferoidale o ovoidale** (Dimensioni medie: 2-10  $\mu\text{m}$ )



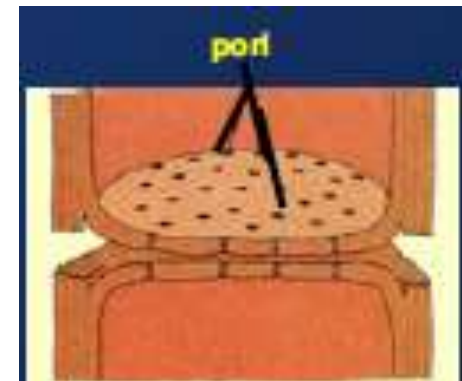
# MUFFE



parete  
cellulare

Invaginazioni  
della  
membrana  
plasmatica

Funghi miceliali: cellula con aspetto **cilindrico**; si accresce apicalmente (ad un solo apice) e si ramifica formando una struttura filamentosa detta **ifa** (diametro medio: 3-15  $\mu\text{m}$ ); l'insieme delle ife prende il nome di **micelio o tallo**



# DIMORFI

Alcuni miceti, soprattutto quelli che causano micosi sistemiche, possono presentare sia la forma miceliale sia la forma lievito (es. *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*).

**FORMA A LIEVITO:** la forma parassitaria tissutale (*in vitro* si osserva a 37°C in terreno arricchito)

**FORMA A MUFFA:** forma saprofitica (*in vitro* si osserva a 25°C in terreno normale).

**TRANSIZIONE DIMORFA:** E' regolata principalmente dalla **temperatura** e dai **nutrienti**. E' in genere reversibile anche se, essendo correlata alle fasi del ciclo cellulare, non sempre può prontamente rispondere al cambiamento delle condizioni ambientali.

Si indica con la simbologia **Y↔M**  
(Y=yeast, M=mould)

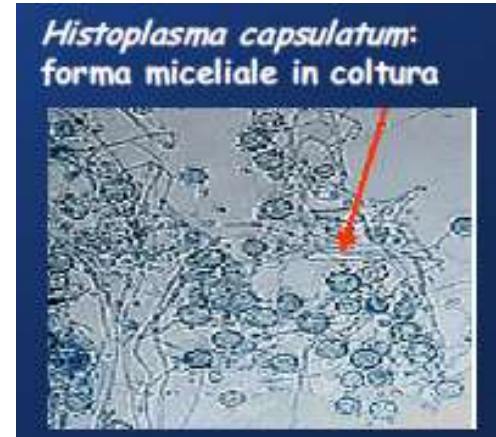
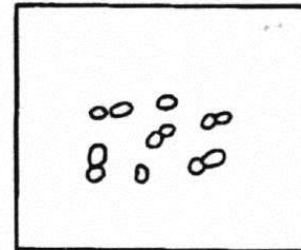
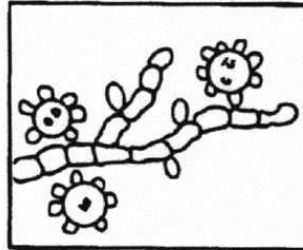


# Esempi di DIMORFISMO

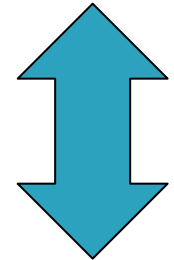
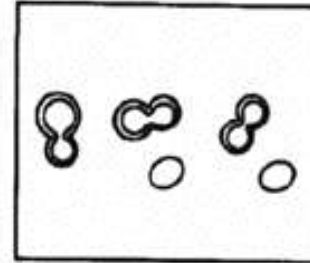
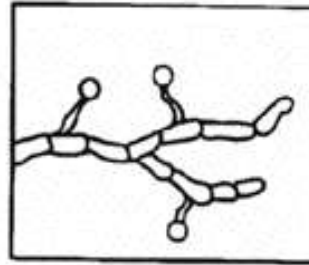
Saprofita (25°C)

Parassita (37°C)

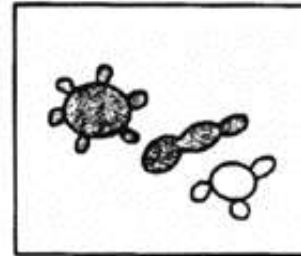
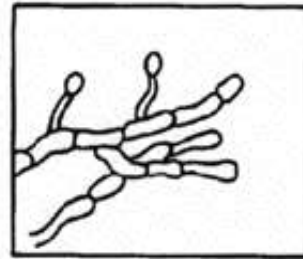
*Histoplasma capsulatum*



*Blastomyces dermatitidis*

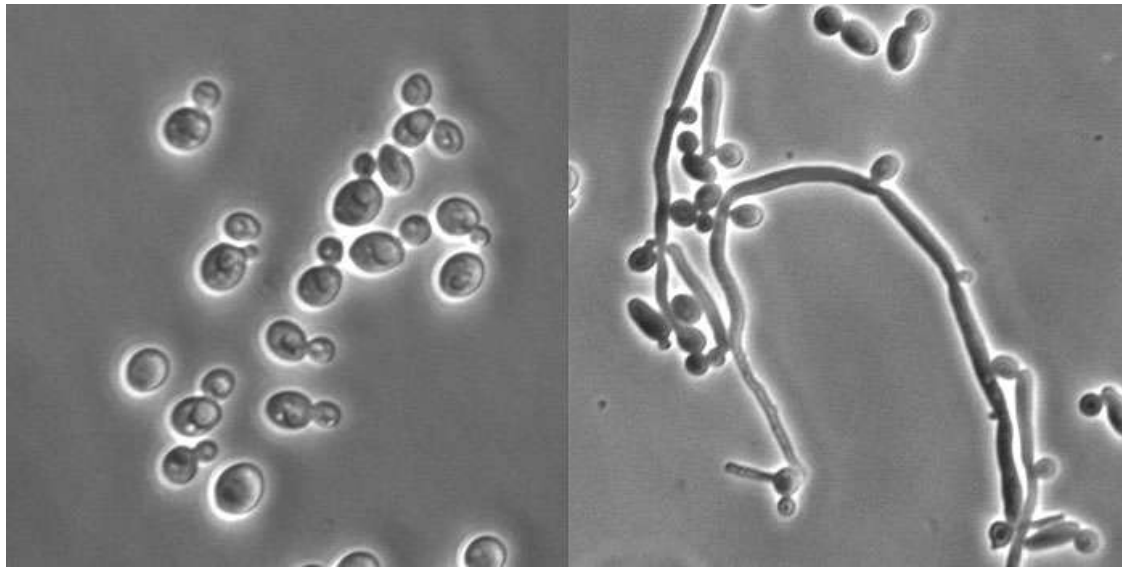


*Paracoccidioides brasiliensis*



***Candida albicans*** è un lievito caratterizzato da un **peculiare dimorfismo**.

Si presenta sotto forma di **lievito nella condizione di saprofita**, ma produce **ife vere nei tessuti parassitati ed a 37° C** in particolari condizioni ambientali (presenza di siero animale): il test di germinazione in siero mette in evidenza questa caratteristica.



# CELLULA FUNGINA: caratteristiche

- **Parete cellulare:** costituita dal 75% di polisaccaridi e dal 25% di proteine e lipidi, rigida e pluristratificata, è composta di **chitina** (NO peptidoglicano), un polimero di NAG.
- **Membrana citoplasmatica:** lipoproteica, chiamata **plasmalemma:** fosfolipidi, glicoproteine e **ergosterolo** al posto del colesterolo
- **Nucleo:** delimitato da una **membrana**, contiene **cromosomi multipli** e **nucleolo**. Cromosomi: in numero variabile in relazione alla specie, aploidia, diploidia, aneuploidia. Es *C. albicans* diploide, *C. glabrata* aploide
- **Reticolo endoplasmatico,** apparato del **Golgi** (una singola cisterna), **vacuoli** delimitati da membrana, possono contenere pigmenti e inclusioni di materiali nutritizi come il glicogeno.
- **Immobili:** a differenza dei batteri non possiedono strutture per la locomozione.
- A differenza delle cellule vegetali, non ci sono cloroplasti.

# PARETE

Struttura **prevalentemente polisaccaridica** (circa 75% peso secco).

No peptidoglicano.

Polisaccaridi parete:

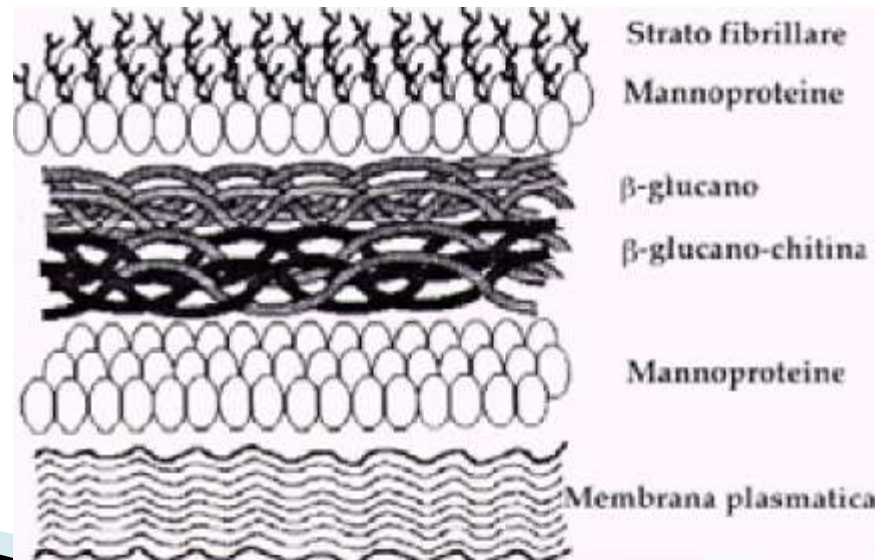
**Chitina**: polimero NAG con legami  $\beta(1-4)$

**Chitosano** (presente negli zigomiceti): polimero glucosamina con legami  $\beta(1-4)$

**Glucani**: polimeri glucosio con legami  $\beta(1-6)$  e  $\beta(1-3)$

**Mannani**: polimeri del mannosio con legami  $\alpha(1-6)$ ,  $\alpha(1-2)$  e  $\alpha(1-3)$

**Altri costituenti**: proteine ricche di residui cisteinici, melanina (in alcuni funghi)



# CAPSULA

Può essere presente o assente,  
natura

**polisaccaridica;**

presente in alcuni lieviti  
patogeni.

Es: *Cryptococcus neoformans*  
costituita da galatto-xilomannano  
e glicuron-xilomannano



# MODALITÀ DELLA CRESCITA FUNGINA

**LIEVITI**: popolazioni di cellule singole ovoidali o sferiche, in genere si riproducono per *gemmazione*.

**FUNGHI MICELIALI**: il corpo vegetativo (*tallo*) è formato da una massa di filamenti ramificati (*micelio*), composto da *ife* (che possono essere *settate* o *non settate*).  
L'accrescimento avviene all'apice dell'ifa (*accrescimento apicale*) dove si accumulano vescicole contenenti materiale parietale e enzimi.

# RIPRODUZIONE

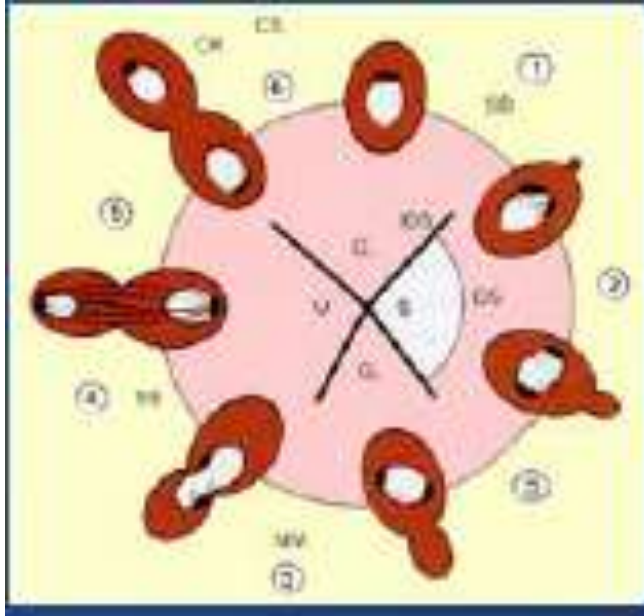
1. Riproduzione **AESSUATA** (vegetativa), mediante produzione di spore diploidi prodotte per **MITOSI**
2. Riproduzione **SESSUATA**, mediante organi maschili e femminili che formano spore aploidi (gameti, prodotti per **MEIOSI**)

Ogni elemento di disseminazione che proviene dalla riproduzione sessuata od asexuata prende il nome di **SPORA** (importante elemento tassonomico per l'identificazione dei miceti).

Nel ciclo vitale di un fungo, le due modalità di riproduzione, sessuata ed asexuata, possono essere entrambe presenti, escludersi od alternarsi.

Nei Funghi Imperfetti (**Deuteromiceti**), che sono i maggiori responsabili di infezioni umane, l'unico tipo di riproduzione è quella asexuata.

# RIPRODUZIONE ASESSUATA: gemmazione



## Tipica dei lieviti

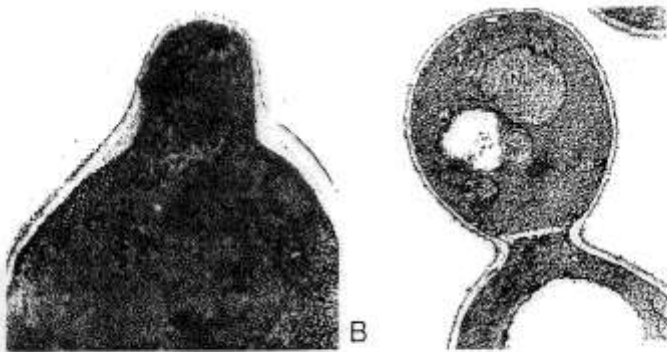
Formazione di una cellula figlia da una cellula madre il cui nucleo si divide per **mitosi**.

Formazione di una estroflessione citoplasmatica, in seguito a lisi della parete cellulare di una cellula madre. Il nucleo si divide per mitosi.

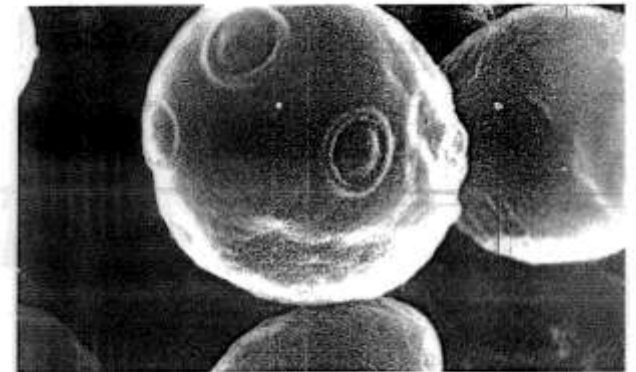
Durante la divisione dei cromosomi la membrana nucleare persiste.

Uno dei due nuclei della cellula parentale migra nella cellula neoformata prima che questa si separi dalla cellula madre per interposizione di un setto di origine parietale.

**CICATRICI** di gemmazione e distacco.



a,b. Emergenza della gemma (a) e separazione (b) durante la crescita lievito di *Candida albicans*.  
B = bud (gemma); MC = cellula madre; S = setto; N = nucleo; M = mitocondrio.  
Micrografia elettronica a scansione. x 25.000 (a) e x 12.000 (b).

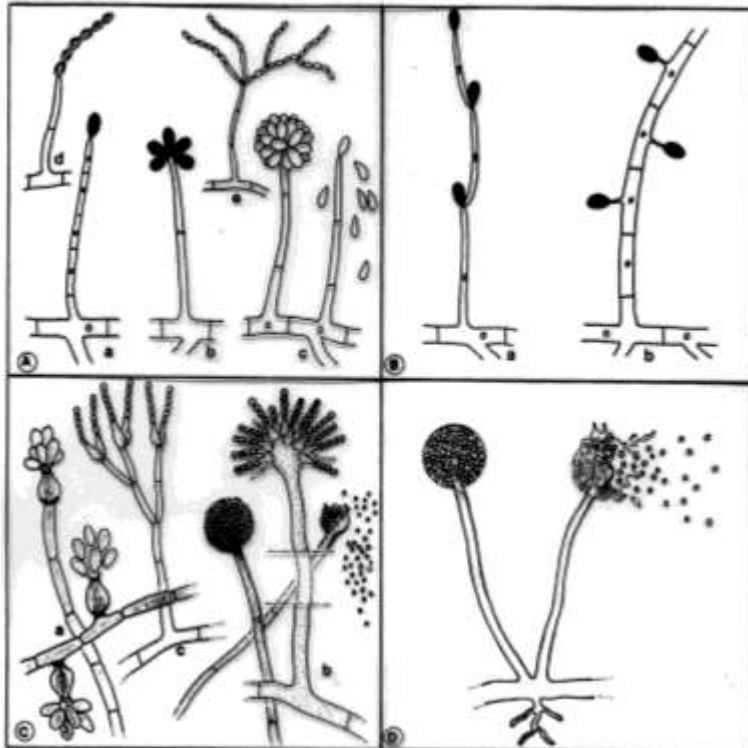


Microscopia elettronica a scansione di cellule lieviti (per gentile concessione di R.A. Samson)

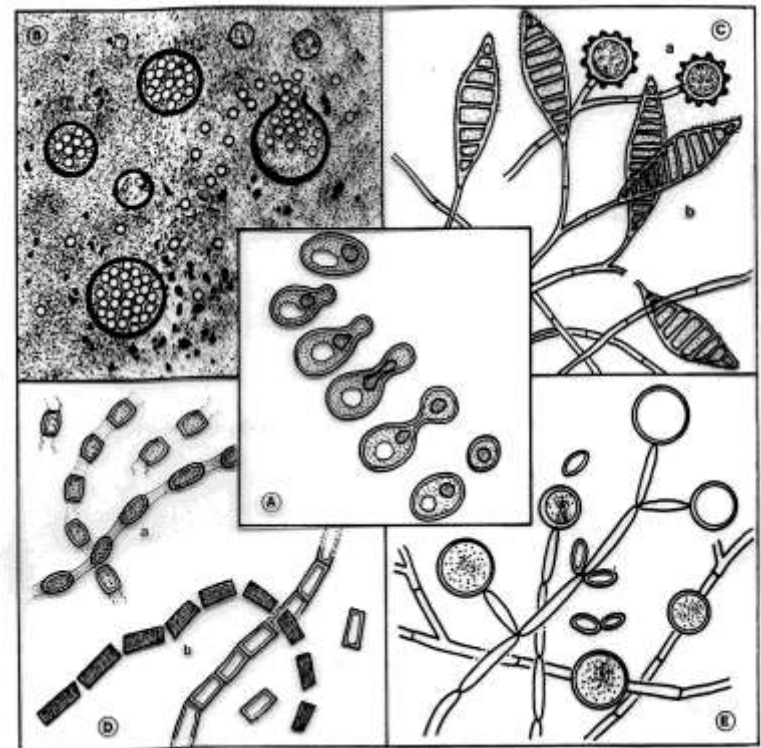


# RIPRODUZIONE ASESSUATA: spore

**BLASTICA:** le spore derivano da estroflessioni di materiale da una porzione **indifferenziata** dell'ifa.

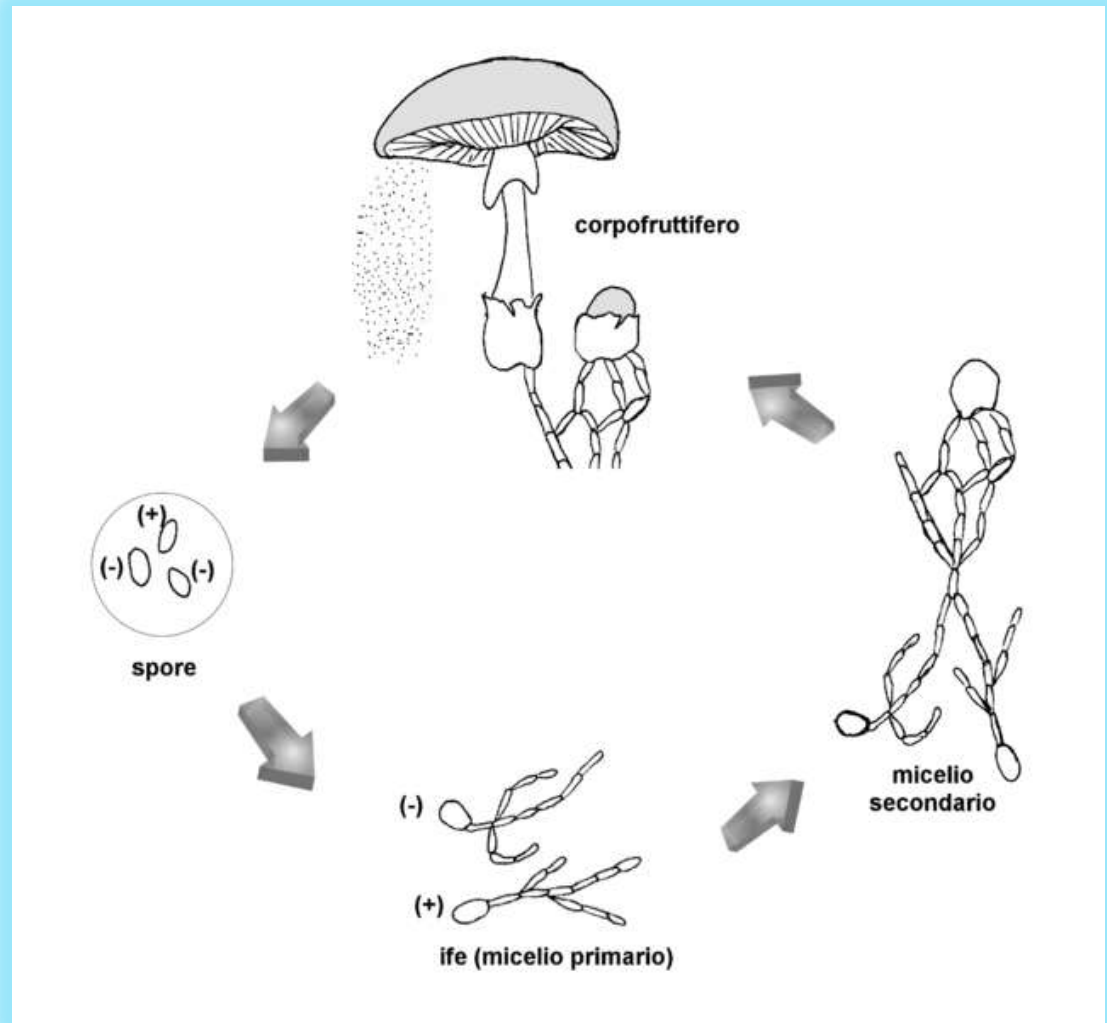


**TALLICA:** le spore derivano dalla **conversione** in conidio di una porzione di ifa preformata.



# RIPRODUZIONE SESSUATA

Si formano spore aploidi per **MEIOSI**. Queste si uniscono, con iniziale fusione del citoplasma (**plasmogonia**, stadio intermedio con citoplasma fuso e 2 nuclei) seguito dalla fusione dei nuclei (**cariogonia**), con formazione finale di una cellula **DIPLOIDE (zigote)**.

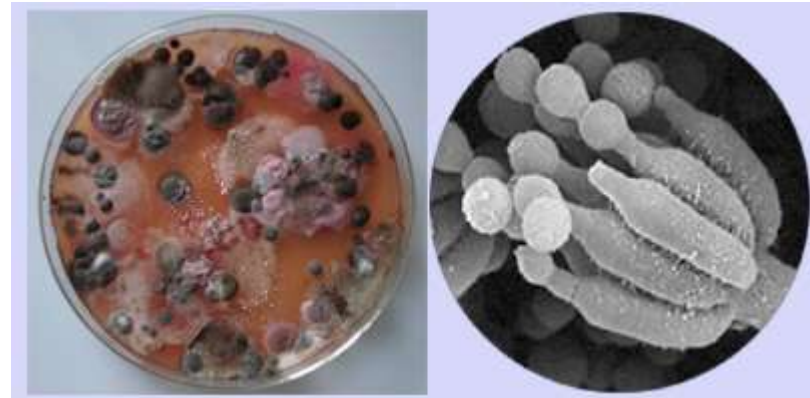


La possibilità di riprodursi mediante sporulazione sessuale viene detta "stato perfetto" dei miceti.

# CRESCITA IN COLTURA: COLONIE

Nei **LIEVITI** si formano colonie simili a quelle batteriche, che derivano dalla **GEMMAZIONE** della cellula madre.

Nelle **MUFFE** si formano colonie più complesse, che originano dalla germinazione di una spora e successivo accrescimento del tubulo germinativo.



# GERMINAZIONE DELLE SPORE

I principali eventi sono:

- ▶ aumento di volume dovuto ad assorbimento di **acqua**
- ▶ divisione **nucleare**
- ▶ aumento del reticolo endoplasmatico, dei ribosomi, dei mitocondri
- ▶ formazione del **tubulo germinativo**

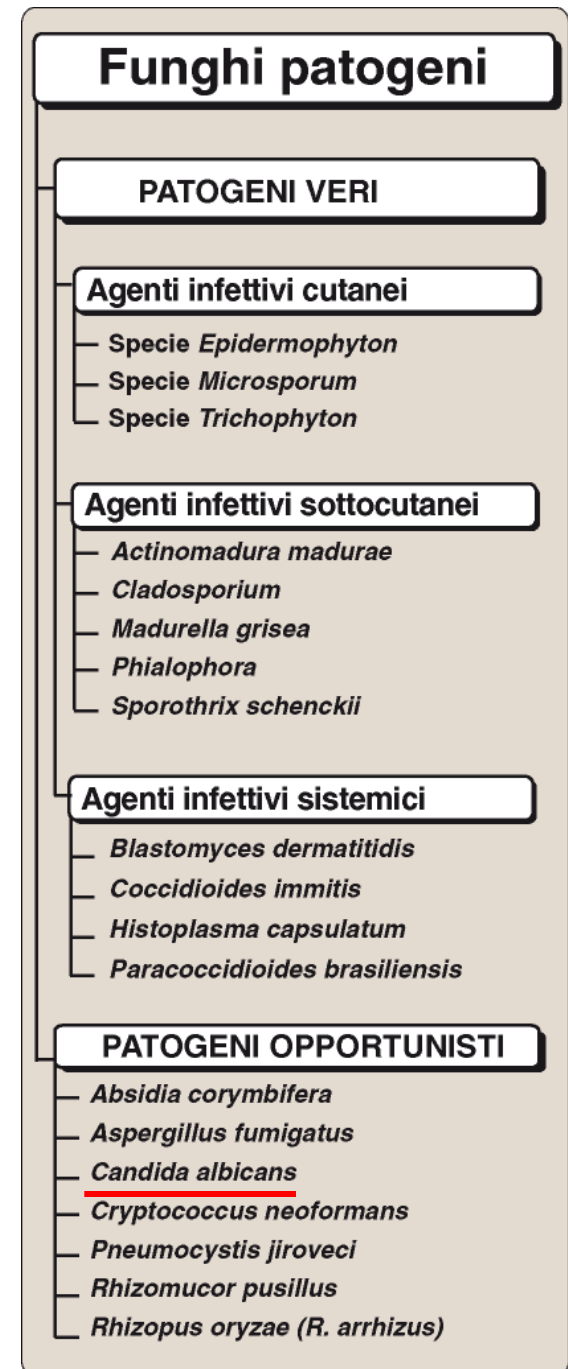
# PATOGENESI DEI MICETI

La patogenicità deriva dall'**interazione** tra la **virulenza dell'agente infettante** e la **difesa immunitaria dell'ospite**.

Le micosi diventano sempre più frequenti non tanto per le mutazioni degli agenti patogeni, ma per le condizioni dell'ospite (uomo) che sono mutate, favorendone in alcuni casi la replicazione.

(Es: aumento dell'età, uso di farmaci antibiotici che favoriscono stati dismicrobici...)

NB - La maggior parte delle specie fungine che causano patologie nell'uomo sono saprofiti del suolo. Solo le specie di *Candida* appartengono alla microflora umana.



# CONDIZIONI PREDISponentI ALL' INFEZIONE FUNGINA

- ❖ **Deficit immunologico (sia patologico che fisiologico)**
- ❖ **Farmaci con azione immunodepressiva**
- ❖ **Sindrome da immunodeficienza acquisita**
- ❖ **Neoplasie**
- ❖ **Malattie debilitanti (diabete, leucemia, linfomi)**
- ❖ **Corticosteroidi**
- ❖ **Denutrizione**
- ❖ **Terapia antibiotica**

# FATTORI DI PATOGENICITA'

1. **ADESIVITA'**
2. **DIMORFISMO**
3. **PRODUZIONE DI TOSSINE**
4. **PRODUZIONE DI ENZIMI**
5. **COMPOSIZIONE DELLA PARETE**
6. **PRESENZA DELLA CAPSULA**



# ADESIVITA'

Avviene secondo due modalità fondamentali:

**MECCANISMI NON SPECIFICI:** cariche elettrostatiche di superficie e/o forze idrofobiche che possono mediare l'adesività anche a supporti inerti (cateteri, protesi etc.)

**MECCANISMI SPECIFICI:** richiedono complementarietà di recettori cellulari dell'ospite e ligandi o adesine, in particolare la parte proteica delle mannoproteine della parete del micete.

*I meccanismi specifici e aspecifici possono agire in maniera sinergica e dipendono fortemente dalle condizioni chimico-fisiche ambientali come forza ionica e concentrazione proteica.*

# DIMORFISMO

La conversione morfologica si accompagna a **modificazioni quantitative e qualitative** nella composizione della parete: modificazioni nel profilo delle mannoproteine, nella struttura degli oligosaccaridi e di conseguenza nella espressione di Ag specifici.

Il passaggio intermittente da forma lievito a forma filamentosa determina **pleiomorfismo antigenico**, invalidando la risposta immunitaria dell'ospite.

# TOSSINE

I funghi *superiori* producono tossine che determinano patologie chiamate TOSSICOSI.

## ENDOTOSSINE

$\alpha$ -amanitina (*Amanita phalloides*)

muscarina (*Amanita muscaria*)

alcaloidi (*Claviceps purpurea*)(ammide acido lisergico =LSD)

## ESOTOSSINE

aflatossine (*Aspergillus flavus*)

gliotossine

fumigatotossine (*A.fumigatus*)

emolisine

# ENZIMI

Le cellule fungine producono **enzimi idrolitici** che esplicano un ruolo fisiologico nella morfogenesi ma mediano anche **l'invasività**, danneggiando le membrane cellulari dell'ospite.

I **dermatofiti** producono vari tipi di enzimi idrolitici tra cui **collagenasi, elastasi e cheratinasi** in grado di degradare peli, capelli e cheratina cutanea a corti prodotti peptidici.

***Candida albicans*** produce **proteasi** in grado di degradare le **IgA** che tappezzano le mucose degli individui normali, svolgendo la funzione di impedire una significativa adesione del micete alle cellule target.

*La degradazione delle IgA rappresenta l'evento responsabile della trasformazione di Candida nella forma miceliale aggressiva .*

Recentemente è stato dimostrato che i ceppi più virulenti di ***Candida albicans*** producono una quantità di proteasi maggiore di quelli meno virulenti.

# COMPOSIZIONE PARETE

Le strutture parietali fungine, ed in particolare i **mannani**, sono associati alla patogenicità dei miceti.

# PRESENZA CAPSULA

I **polisaccaridi capsulari** inibiscono la fagocitosi da parte di PMN e macrofagi. Inoltre permettono al fungo di sopravvivere all'interno delle stesse cellule dotate di attività fagocitaria.

# PATOGENESI DELLE MICOSI

La fase di malattia nell'uomo rappresenta un evento del tutto **accidentale** nel ciclo vitale di un micete.

Nelle **micosi ESOGENE** l'agente eziologico proviene dall'esterno.

Nelle **micosi ENDOGENE** l'agente eziologico è un micete commensale.

# Classificazione delle MICOSI

- ✓ **SUPERFICIALI**
- ✓ **CUTANEE**
- ✓ **SOTTOCUTANEE**
- ✓ **PROFONDE**

# MICOSI SUPERFICIALI e CUTANEE

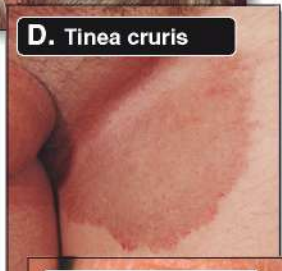


Le micosi **SUPERFICIALI** sono infezioni in cui l'agente infettante resta confinato allo **strato corneo della cute e annessi cutanei** (peli, capelli, unghie): *Malassezia furfur*, *Trichosporun cutaneum*, *Piedraia hortae*, ecc.

Il contagio si verifica per contatto, anche se sembra necessario il concorso di un trauma locale, anche lieve, quale un semplice sfregamento.

L'individuo infettato sviluppa una **scarsa o nulla risposta immunitaria** ed il danno che ne riceve è prevalentemente estetico.

Gli agenti eziologici sono per lo più ubiquitari nel suolo o si ritrovano come saprofiti nell'uomo.



Le micosi **CUTANEE** interessano la **cute** ed i suoi **annessi** (peli, capelli ed unghie) e/o le **muose** (micosi muco-cutanee), determinando risposta immunitaria specifica.

Miceti coinvolti: DERMATOFITI (*Tinea*) per le micosi che interessano la cute ed i suoi annessi; CANDIDA per le micosi muco-cutanee.

L'individuo infettato sviluppa una **scarsa risposta immunitaria**.





# MICOSI SOTTOCUTANEE

Le micosi sottocutanee coinvolgono **cute** e **tessuti sottocutanei**, possono diffondere per contiguità o per via linfatica.

L'infezione è mediata da **ferite** provocate da spine o schegge contaminate e richiede quindi sempre una penetrazione attraverso un trauma.

**Risposta immune evidenziabile.**

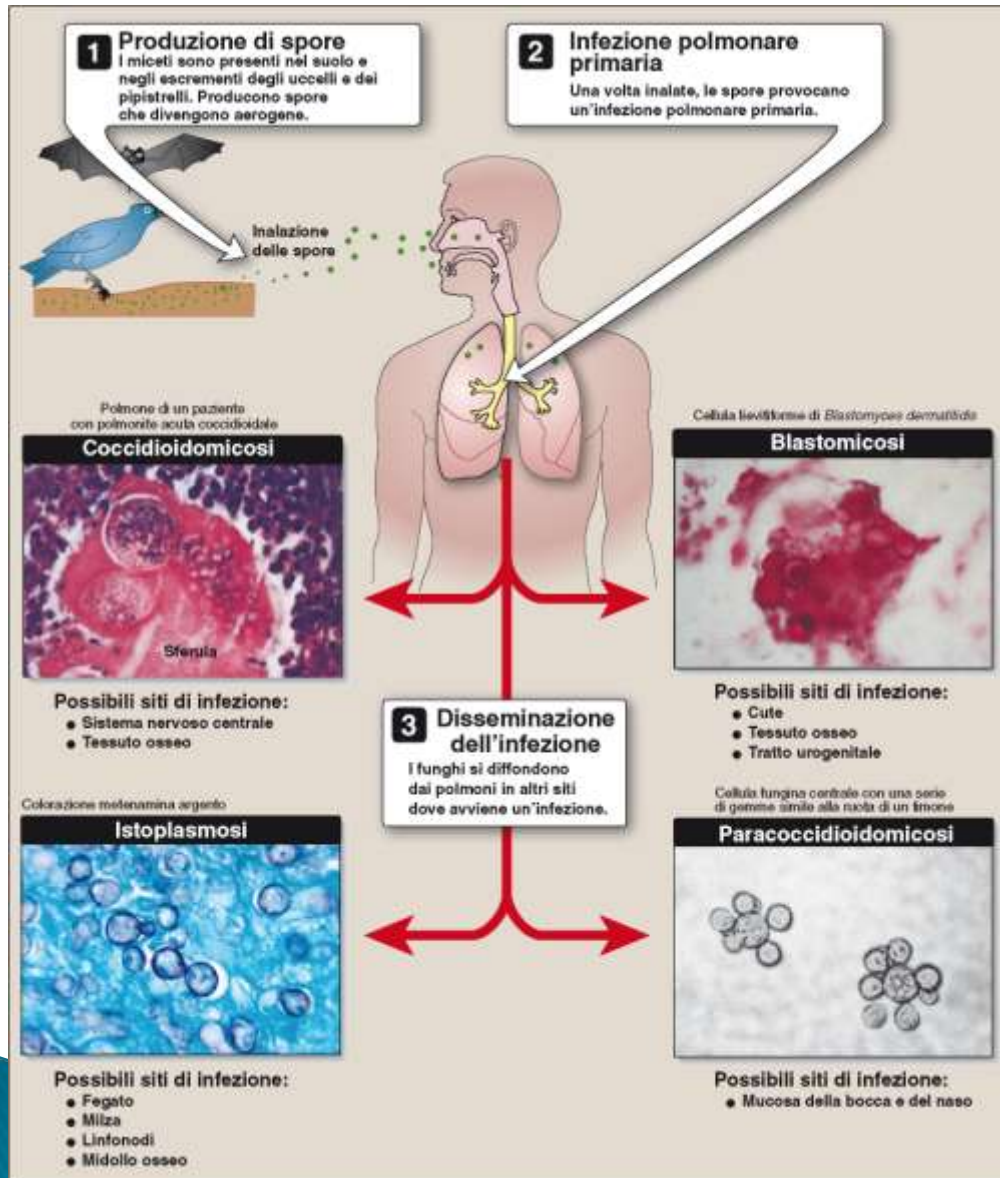
Responsabili **SAPROFITI** del suolo e dei vegetali che penetrano nei tessuti sottocutanei.

Si manifestano sotto forma di:

- **ASCESSI**
- **GRANULOMI**
- **ULCERE CUTANEE**



# MICOSI PROFONDE o SISTEMICHE



Infezioni che interessano i **tessuti profondi** (solitamente i polmoni) che possono disseminare per via ematica coinvolgendo altri organi interni e cute.

**Massima reazione immunitaria** dell'ospite.  
Miceti coinvolti: *Aspergilli*, *Zigomiceti*.

La via di ingresso principale è quella **aerogena** e la prima localizzazione del micete avviene a livello **polmonare**. Può essere però anche cutanea (ferite, cateteri intravascolari) e poi diffondere.

La gravità dell'infezione è strettamente correlata allo stato immunologico dell'ospite.

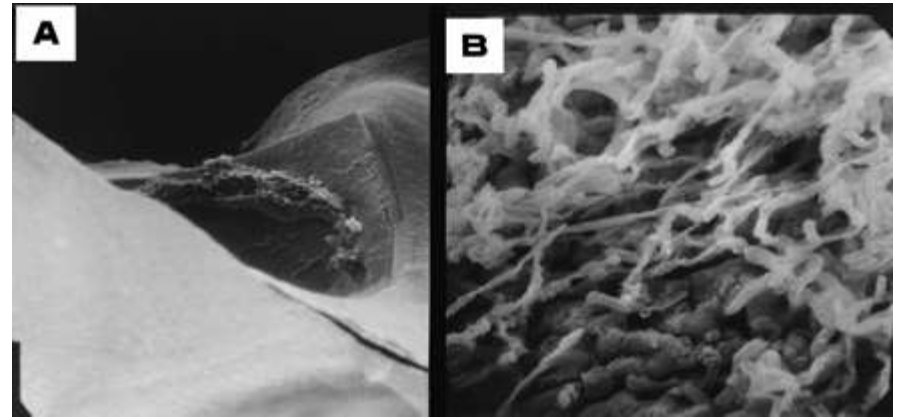
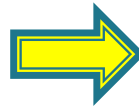
**NB.** Infezione secondaria sistemica in ospiti in condizioni di immuno-compromissione (AIDS)

# MICOSI OPPORTUNISTICHE

Colpiscono gli individui debilitati e /o immunocompromessi.

Sono il 15% delle infezioni nosocomiali.

- **CANDIDA**
- **CRIPTOCOCCUS**
- **ASPERGILLUS**
- **PNEUMOCYSTIS**



Candida in cateteri.

Table: Uropathogen obtained from urine culture

Causative Organism	Frequency/ Percentage
<i>E. Coli</i>	20 (54.1%)
<i>Pseudomonas</i>	6 (16.2%)
<i>K. Pneumonia</i>	3(8.1%)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (8.1%)
<i>Candida species</i>	2 (5.4%)
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (5.4%)
<i>Margenella</i>	1 (2.7%)

# FARMACI ANTIFUNGINI

## POLIOXINE

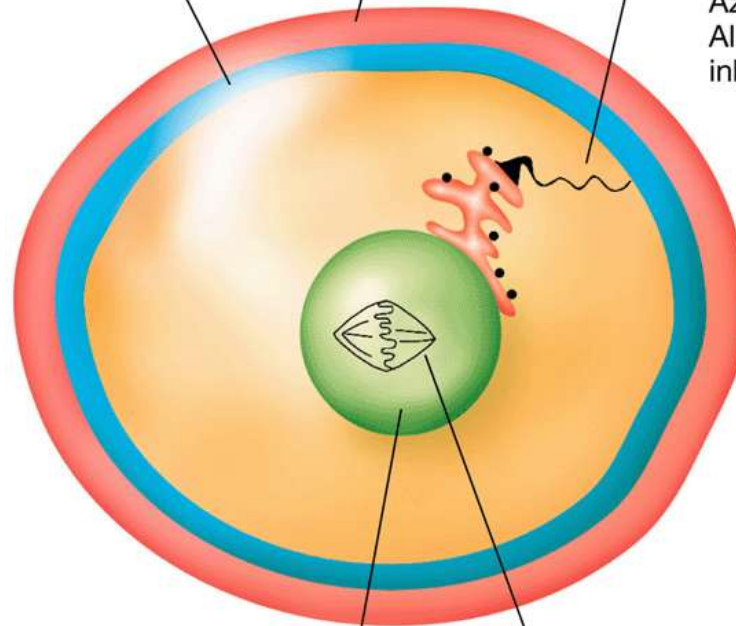
### POLIENI

Membrane functions:  
Polyenes bind to ergosterol and disrupt membrane integrity

Cell wall synthesis:  
Polyoxins inhibit chitin synthesis

Ergosterol synthesis:  
Azoles and Allylamines inhibit synthesis

### AZOLI



Nucleic acid synthesis:  
5-Fluorocytosine is a nucleotide analog that inhibits nucleic acid synthesis

Microtubule formation:  
Griseofulvin disrupts microtubule aggregation during mitosis

### ANALOGHI NUCLEOTIDICI

### GRISEO FULVINA