

# Micologia

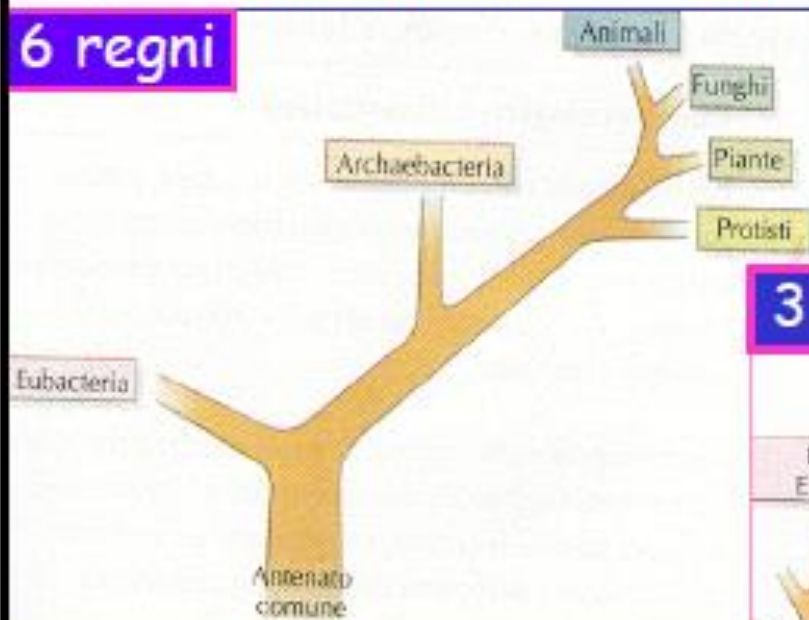
Scienza che studia i miceti  
( sinonimo funghi )

Micete: deriva dal greco "mukes"  
Fungo: deriva dal latino "fungus"

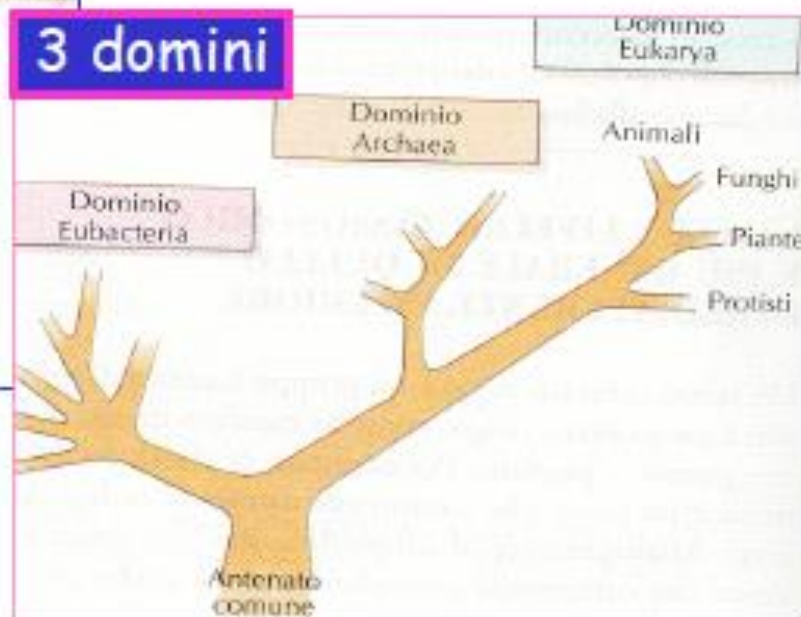
# Miceti (= funghi)

Inizialmente classificati nel Regno delle piante furono successivamente inseriti in un regno proprio (regno dei funghi)

6 regni



3 domini



# MICETI

## CARATTERISTICHE PRINCIPALI

**EUCARIOTI**: membrana nucleare, organelli citoplasmatici

Non contengono **clorofilla**

**AEROBI OBBLIGATI O ANAEROBI FACOLTATIVI**

**CHEMIOSINTETICI**: fonte di energia reazioni chimiche,

ALCUNE SPECIE POSSONO CREARE UN DANNO  
ALL'UOMO, ANIMALI O PIANTE → **MICOSI**

# Generalità sui miceti (= funghi)

---

- Circa 100.000 specie descritte (oltre  $10^6$  ancora da classificare)
- Circa 150 specie patogene per l'uomo e animali

• Micromiceti: lieviti, muffe, ruggini ....

• Macromiceti: funghi eduli, funghi velenosi ....



# Caratteristiche principali dei funghi

---

- ➔ Eucarioti
- ➔ Unicellulari (lieviti)
- ➔ Pluricellulari (funghi miceliali)
- ➔ Immobili Solo zoospore e alcuni gameti hanno i flagelli
- ➔ Aerobi obbligati o facoltativi
- ➔ Eterotrofi (osmotrofici) Composti enzimatici per scomporre nutrienti e assorbirli
- ➔ Tollerano: alte pressioni osmotiche  
ampie variazioni di pH (pH 2 - pH 8)  
e di temperatura (-5°C / +60°C)

# Habitat

---

Distribuzione ubiquitaria: suolo, acqua

- ➔ **Strati superficiali del suolo ricco di materiale organico in decomposizione**
- ➔ **La maggior parte dei funghi si ritrovano nelle regioni equatoriali, tropicali e subtropicali**
- ➔ **Funghi cosmopoliti**
- ➔ **Funghi non cosmopoliti**

# Esempi di miceti (patogeni) non cosmopoliti

*Coccidioides immitis*

*Penicillium marneffei*

*Histoplasma capsulatum*

Regioni desertiche USA. Causa coccidioidomicosi (Valley Fever)

Agente eziologico istoplasmosi.  
Manifestazione polmonare.  
Frequente in AIDS

Dimorfico, causa infezione sistemica letale (penicillosi)



Lievito capsulato,  
causa criptococcosi

*Cryptococcus neoformans var gattii*

La nutrizione  
dei  
funghi.





# ETEROTROFI

```
graph TD; A[ETEROTROFI] --> B[SAPROFITI]; A --> C[PARASSITI]; A --> D[COMMENSALI]; A --> E[SIMBIONTI];
```

## SAPROFITI

Vivono su materiale organico morto o in decomposizione

## PARASSITI

Vivono sopra o all'interno di un ospite danneggiandolo

## SIMBIONTI

Vivono insieme ad altri organismi e traggono mutuo vantaggio

## COMMENSALI

Traggono beneficio dall'organismo con cui vivono in stretto contatto

I miceti costituiscono un regno a se, anche se appartengono al regno dei vegetali. Hanno un ruolo ecologico importantissimo.

TABELLA 33-2

Prodotti industriali ottenuti attraverso l'attività dei funghi

Organismi	Prodotti
<b>Vitamine</b>	
<i>Eremothecium ashbyi</i>	Riboflavina
<b>Cibi e bevande</b>	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Vino, birra, sake, lievito di birra
<i>Penicillium</i> spp.	Formaggi vari
<i>Saccharomyces rouxii</i>	Salsa di soia
<i>Saccharomyces carlsbergensis</i>	Birra Lager
<b>Acidi organici e solventi</b>	
<i>Aspergillus niger</i>	Acido citrico e acido gluconico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Etanolo dal glucosio
<b>Proteine</b>	
<i>Saccharomyces lipolytica</i>	Proteine microbiche dagli alcani del petrolio
<i>Candida utilis</i>	Proteine microbiche dai rifiuti di polpa di carta
<b>Farmaceutici</b>	
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Penicilline
<i>Cephalosporium acremonium</i>	Cefalosporine
<i>Rhizopus nigricans</i>	Trasformazione degli steroidi

# EFFETTI DANNOSI

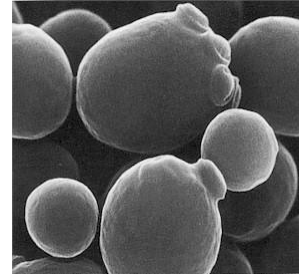
- ❑ parassiti di colture agrarie
- ❑ dannosi per derrate alimentari
- ❑ agenti di malattie (micosi)

Le **MICOSI** diventano sempre più frequenti, non tanto per le mutazioni degli agenti patogeni, in questo caso dei miceti, ma per le condizioni dell'ospite (uomo) che mutano, in alcuni casi favorendo la replicazione degli agenti patogeni.

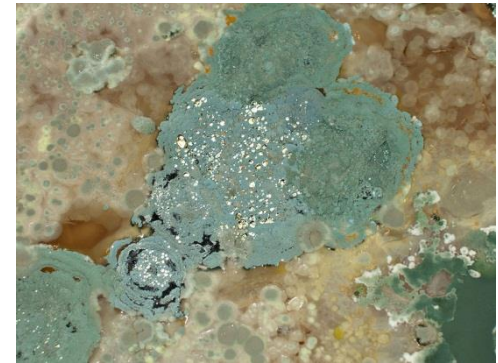


## I micromiceti si dividono in 3 gruppi:

➤ **Lieviti:** unicellulare con forma ellittica o sferica; crescono sulla superficie dell'organismo che colonizzano, assorbendo le sostanze nutritive



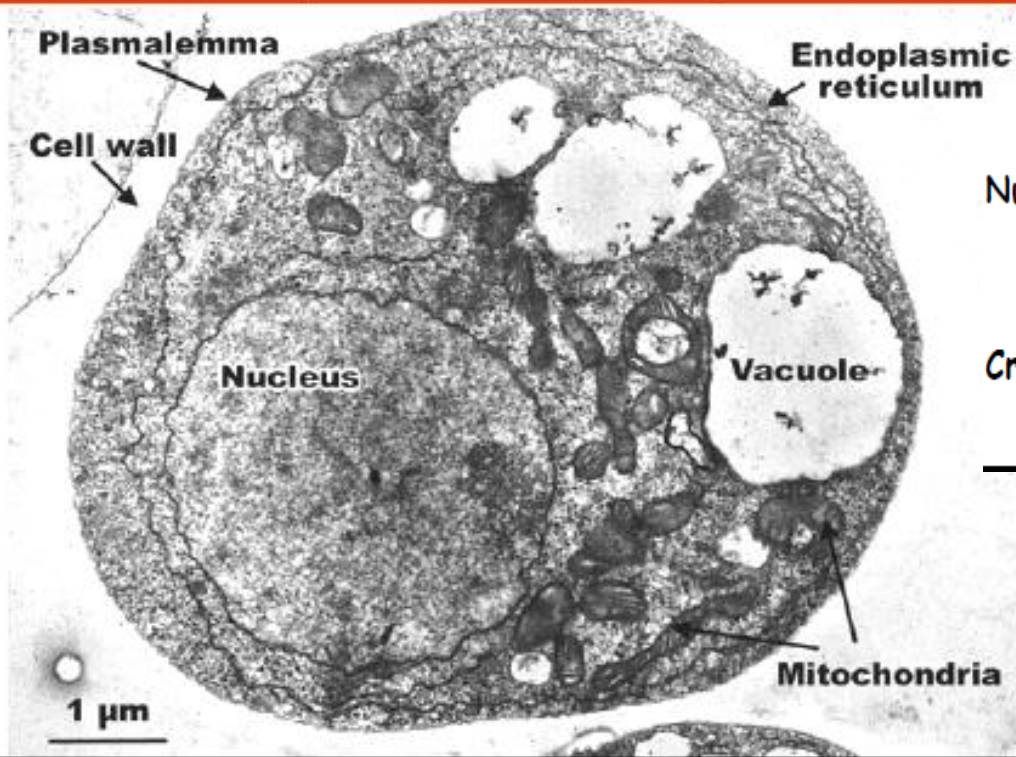
➤ **Muffe:** pluricellulari organizzati in miceli, si riproducono con spore; formano “ife” (tentacoli) che si radicano sempre più nelle mucose, arrivando a provocare dannosi effetti secondari.



➤ **Dimorfi:** cambiano organizzazione in base a condizioni ambientali

# Struttura cellula fungina

(miceti d'interesse medico)



## Nucleo

circondato da una doppia membrana con pori  
Spesso associato a reticolo endoplasmatico o a un grande vacuolo...

## Cromosomi

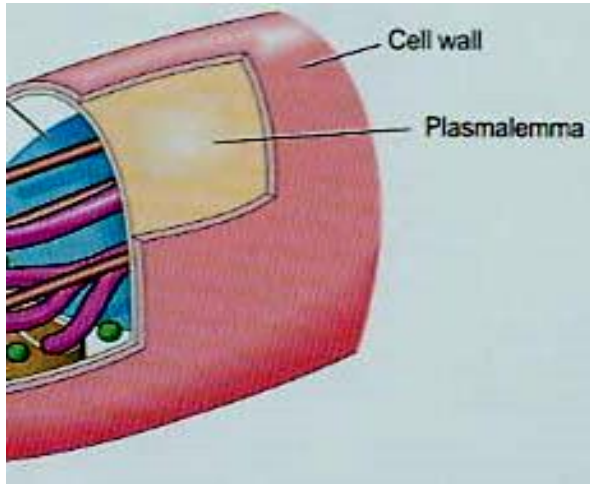
in numero variabile in relazione alla specie  
Es. *C. albicans*: diploide, 8 cromosomi ...

## Vacuoli

delimitati da una propria membrana (tonoplasto)  
possono contenere pigmenti e inclusioni di materiali nutritizi (glicogeno)

## CITOPLASMA:

- NUCLEO: contenente cromosomi multipli
- NUCLEOLO: contenente RNA
- RIBOSOMI: 80S
- RE
- GOLGI
- MITOCONDRI
- Assenza organi motori



## **PLASMALEMMMA:**

Membrana che circonda il citoplasma formata da:

**GLICOPROTEINE**

**FOSFOLIPIDI**

**ERGOSTEROLO: sterolo**

## **Membrana citoplasmatica**

Lipoproteica, spessore  $\approx$  8 nm.

Particolarità: oltre ai fosfolipidi presenta steroli  
(ricca in **ergosterolo: i principali antimicotici agiscono sull'ergosterolo**)

---

Funzione: controllo scambi metabolici fra  
citoplasma e ambiente esterno

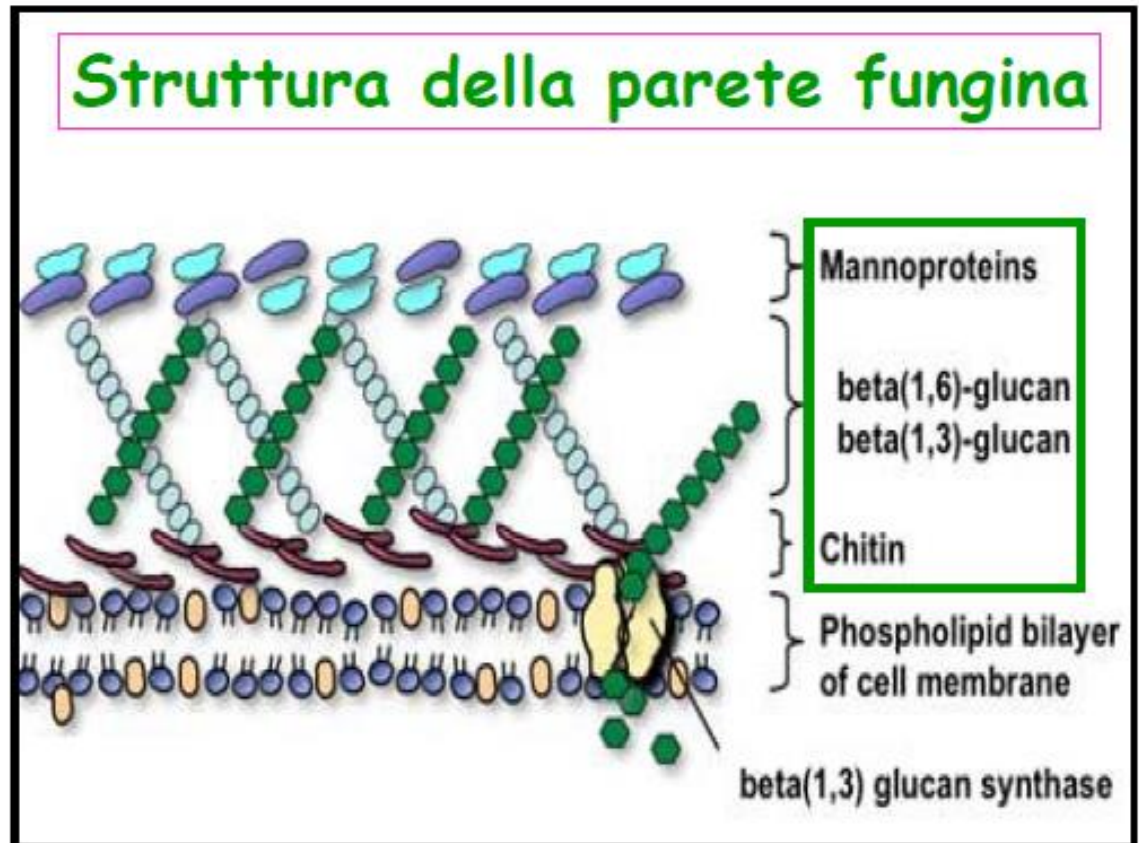
## PARETE (Tunica)

Rigida pluristratificata complessa:

CHITINA → polimero di N-acetil-glucosammina

GLUCANO: polimero del glucosio

MANNANO: polimero del mannosio



# Struttura cellula fungina

(miceti d'interesse medico)

---

## Parete

- ➔ Funzione: esoscheletro  
regola il passaggio di acqua
- ➔ Struttura costante
- ➔ Prevalentemente polisaccaridica
- ➔ Assenza di peptidoglicano



## **FUNZIONI DELLA PARETE:**

- PROTEGGE il protoplasma;
- DETERMINA LA FORMA: se si elimina si ha il protoplasto sferico
- Agisce come INTERFACCIA tra fungo e ambiente
- Agisce come SITO DI LEGAME per alcuni enzimi
- Possiede proprietà ANTIGENICHE

Esternamente alla parete può esserci una

**CAPSULA:** di natura muco-polisaccaridica, più o meno spessa. È un fattore di virulenza.

## Struttura cellula fungina (miceti d'interesse medico)

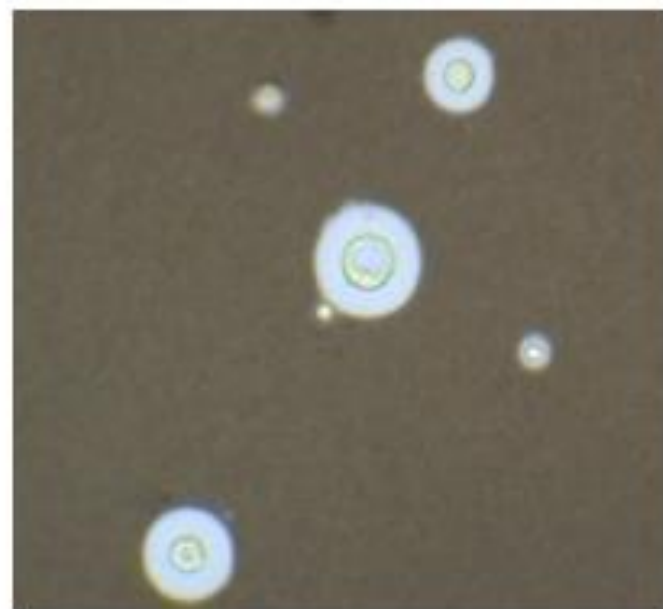
---

### Capsula

di natura polisaccaridica  
struttura non costantemente presente

Es. *Cryptococcus neoformans*

capsula costituita da:  
glicuron-xilo-mannano  
galatto-xilo-mannano



# Generalità sui miceti (= funghi)

---

- Circa 100.000 specie descritte (oltre  $10^6$  ancora da classificare)
- Circa 150 specie patogene per l'uomo e animali
- Micromiceti: lieviti, muffe, ruggini ....
- Macromiceti: funghi eduli, funghi velenosi ....

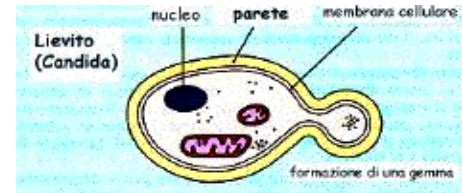
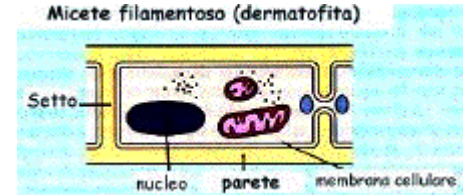
# Micromiceti

Il corpo: **tallo / micelio**

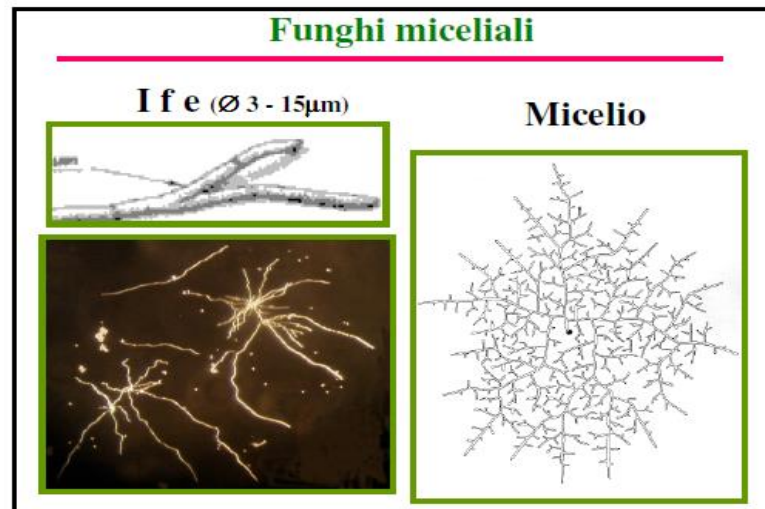
Il tallo può essere:

**miceliale pluricellulare (muffe/miceti filamentosi)**

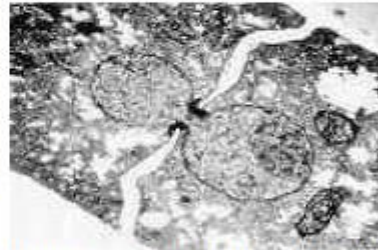
**unicellulare (lieviti)**



Le **muffe** (miceti filamentosi) hanno un tallo miceliale costituito da filamenti tubolari **ife**



## Funghi miceliali settati



Un nucleo attraversa un setto

Ife settate



Due tipi principali di micelio a seconda della presenza o meno di setti divisori

## Funghi miceliali non settati

presentano ife non settate (cenocitiche)



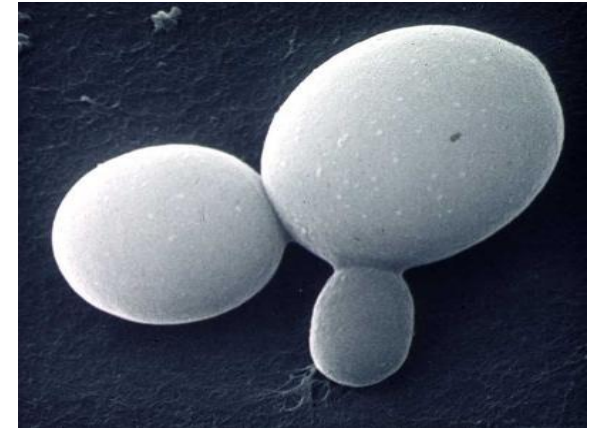
# MORFOLOGIA

## ➤ **LIEVITI**

Unicellulari, forma rotondeggiante.

Riproduzione asessuata per gemmazione o scissione.

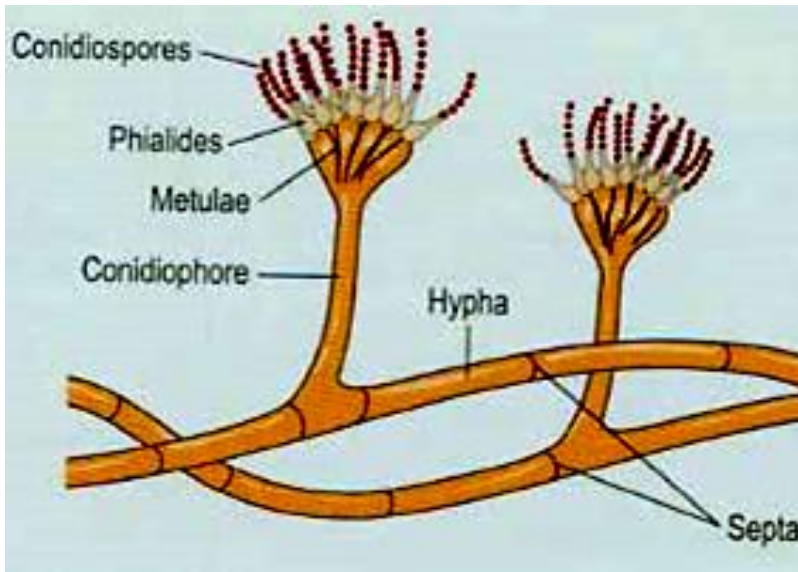
Possono formare pseudoife (strutture allungate)  
È la forma parassitaria tissutale (vivono a 37°)



## ➤ **MUFFE**

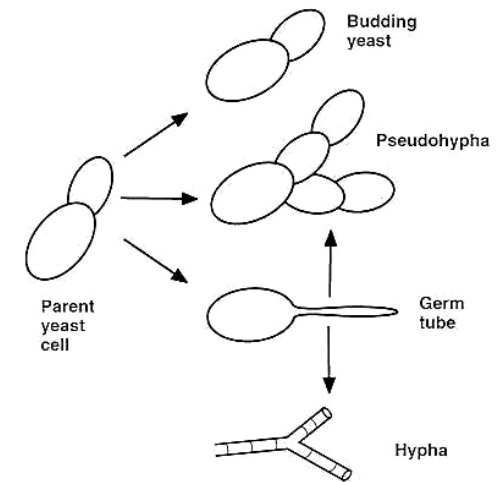
Pluricellulari, filamentose tubulari → IFE

Forma saprofitica (vive a 25°)



Micelio aereo  
riproduttivo

Micelio  
vegetativo  
nutritizio



# Morfologia fungina

(miceti d'interesse medico)

---

**Funghi dimorfi:** possono presentare sia la forma miceliale sia la forma lievito in relazione alle condizioni ambientali di sviluppo

*Histoplasma capsulatum*

*Coccidioides immitis*

*Blastomyces dermatitidis*

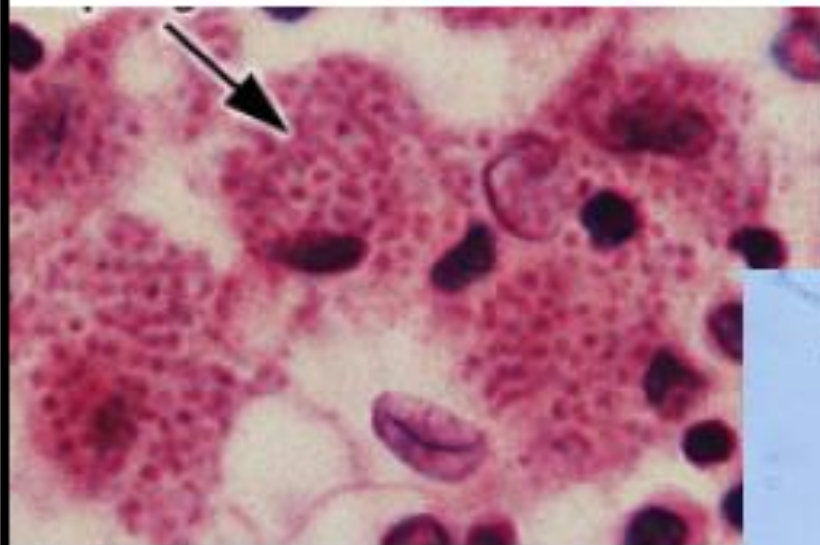
*Sporothrix schenckii*

*Paracoccidioides brasiliensis*

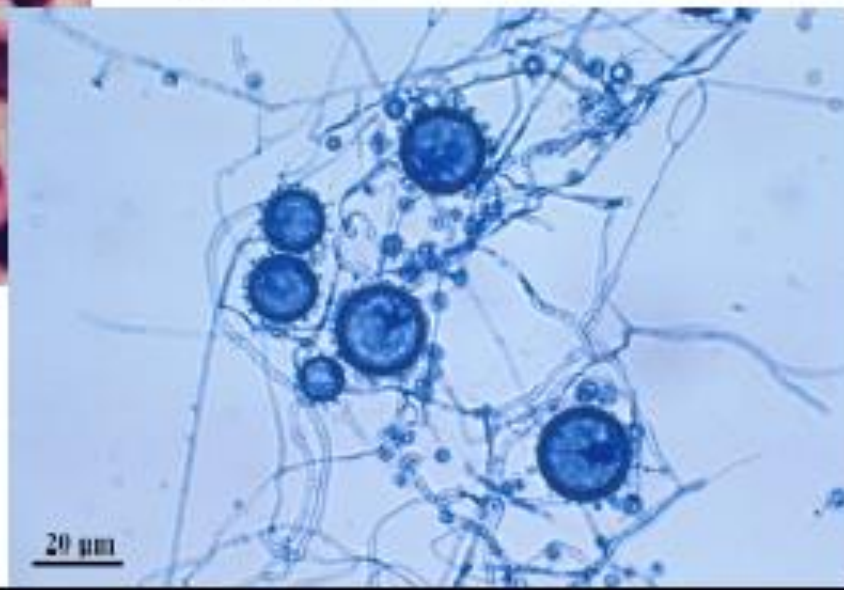
*Penicillium marneffeii*

## Dimorfismo di miceti patogeni

*Histoplasma capsulatum*:  
lievito nei tessuti



*Histoplasma capsulatum*:  
forma miceliale in coltura  
A 25°C

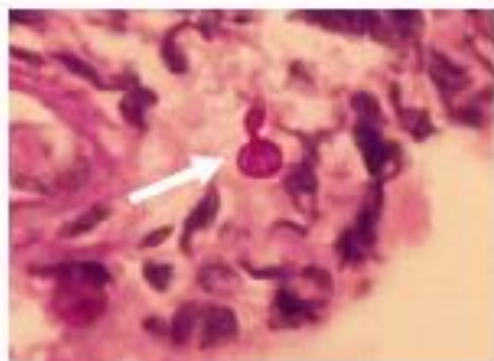




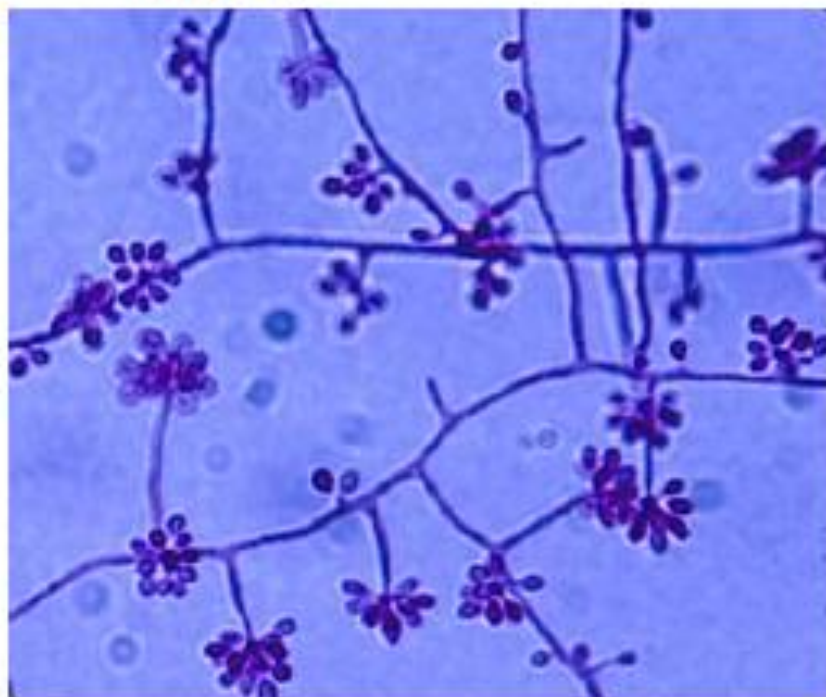
## Dimorfismo di miceti patogeni

---

*Sporothrix schenckii*  
lievito nei tessuti



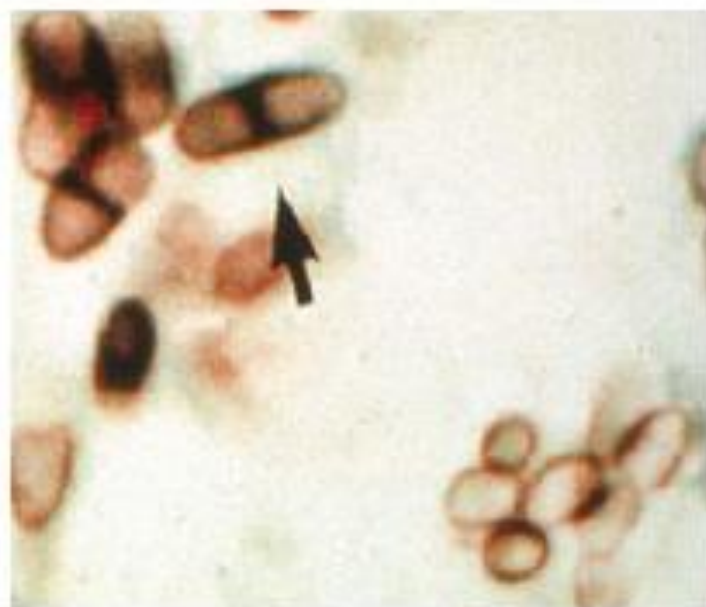
*Sporothrix schenckii*:  
forma miceliale in coltura  
a 25°C



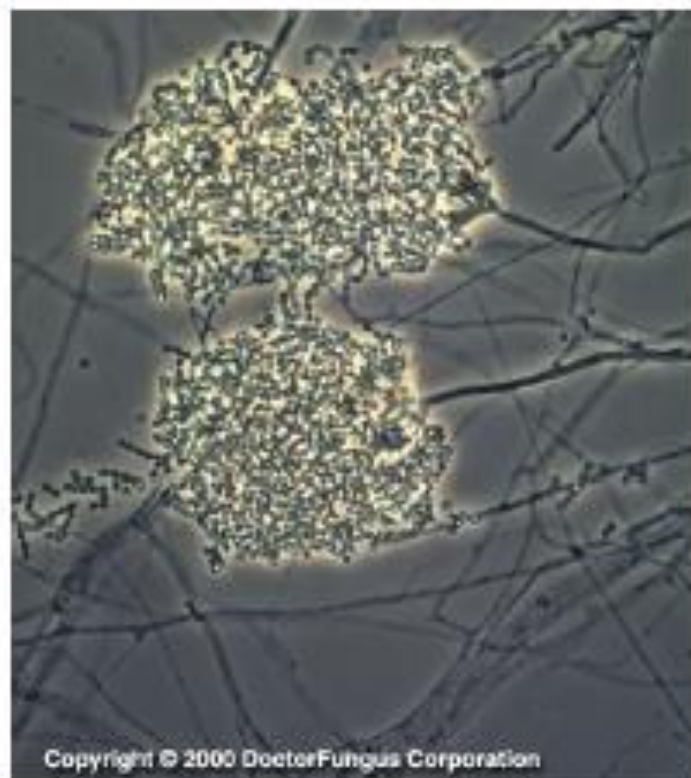
## Dimorfismo di miceti patogeni

---

*Penicillium marneffei*  
lievito nei tessuti

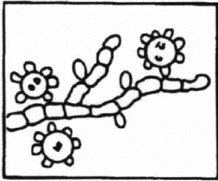
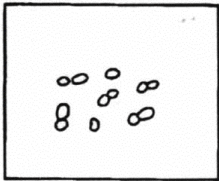
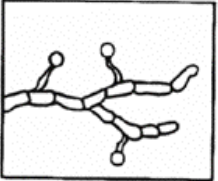
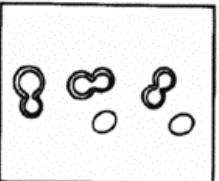
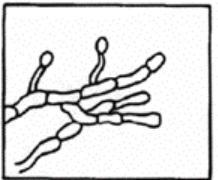
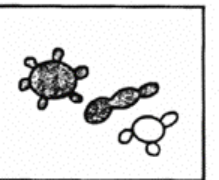


*Penicillium marneffei*  
forma miceliale in coltura  
a 25°C



# Funghi dimorfi

Miceti che possono presentarsi alternativamente sotto forma di lieviti o muffe al variare delle condizioni ambientali. Nell'ambiente mostrano aspetto ifale, nella fase parassitaria tissutale hanno aspetto blastosporaceo:

	Saprofita (25°C) Muffa	Parassita (37°C) Lievito
<i>Histoplasma capsulatum</i>		
<i>Blastomyces dermatitidis</i>		
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>		

## RIPRODUZIONE

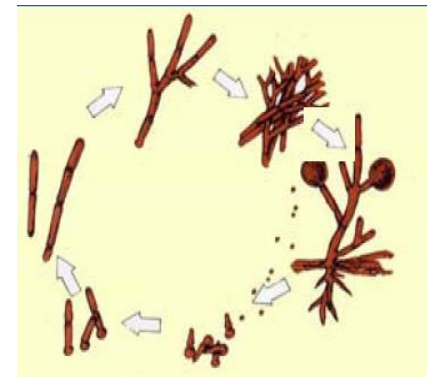
I miceti si riproducono per mezzo di spore che possono avere un'origine sessuale (funghi perfetti) o asessuale (funghi imperfetti). Questi due tipi di riproduzione in genere si alternano nel ciclo vitale di un fungo.

Riproduzione asessuata: i nuclei si dividono dando luogo a cellule polinucleate; si ha formazione di un nuovo clone senza intervento di gameti e fusione nucleare per:

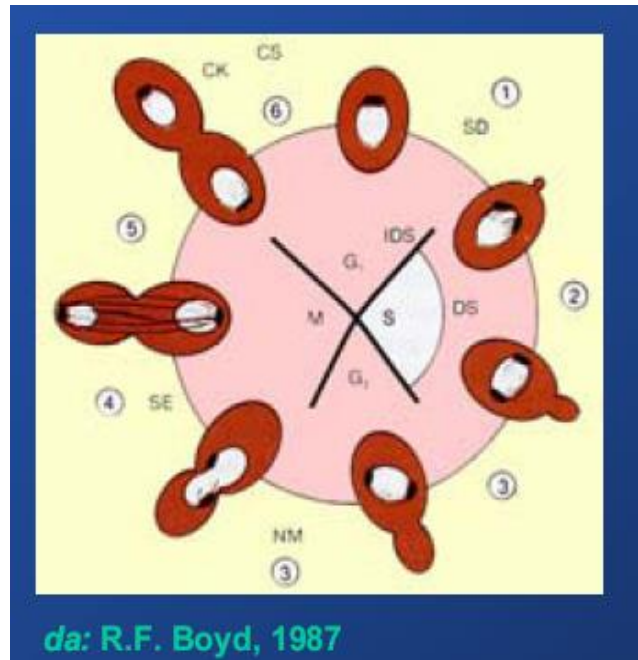
- **sporulazione** seguita da gemmazione delle spore

Le **spore asessuate** possono essere localizzate agli apici e ai lati delle ife (**conidi**), o all'interno di esse (**artrospore** e **clamidospore**).

Le spore presentano anche più nuclei, morfologia variabile e caratteristiche che possono essere importanti per la loro identificazione.



- gemmazione



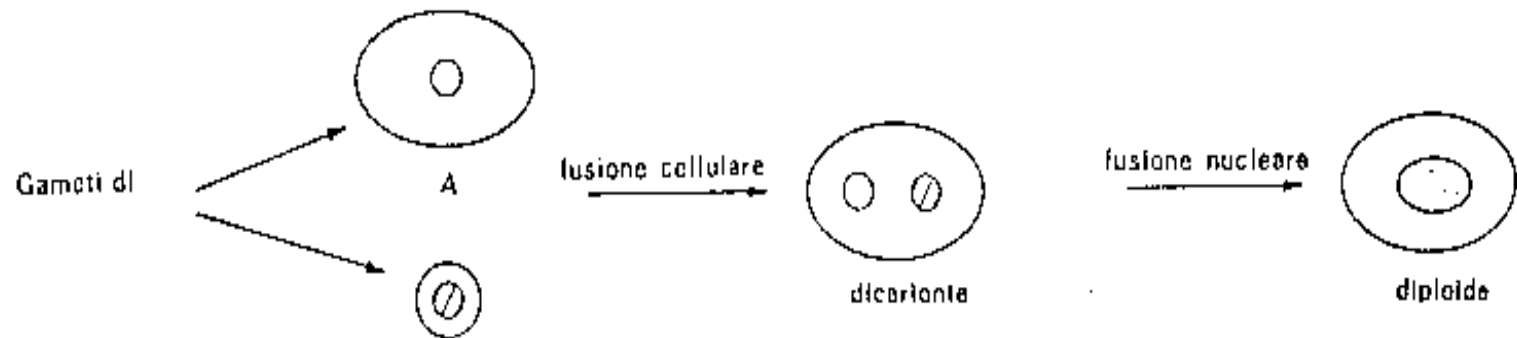
- frammentazione delle ife.

La gemmazione costituisce il meccanismo principale riproduttivo dei funghi: la cellula madre dà luogo per estroflessione alla cellula figlia molto più piccola. Rimane sulla parete della cellula genitrice una cicatrice da distacco detta "cicatrice da gemmazione".

Riproduzione sessuata: il processo avviene secondo le seguenti tappe:

- il nucleo della cellula donatrice (maschile) penetra nella cellula ricevente (femminile);
- il nucleo maschile e quello femminile si fondono a formare uno zigote diploide;
- attraverso una meiosi il nucleo diploide dà origine a 4 nuclei aploidi alcuni dei quali possono essere ricombinanti genetici. La condizione di aploidia si associa spesso ad un lungo periodo di sviluppo vegetativo.

L'accoppiamento porta a formazione di un dicariote e, in seguito a fusione dei nuclei, ad una cellula diploide.



# PATOGENICITÀ

La maggior parte delle specie fungine che causano patologie nell'uomo sono saprofiti del suolo.

Solo le specie di *Candida* appartengono alla microflora umana

E' essenziale distinguere tra miceti:

- 1) **patogeni primari**, quali il criptococco, che infettano sempre l'ospite naturale
- 2) **patogeni opportunisti**, che sono in grado di infettare l'ospite solo in determinate situazioni (immunosoppressione, prolungata terapia antibiotica, diabete mellito, AIDS,).

# PATOGENESI DELLE MICOSI



**Nelle muffe** l'invasione dei tessuti sembra facilitata dalla spinta meccanica che dipende dall'allungamento ifale. **Nei lieviti** la diffusione del micete sembra sia determinata dalla fagocitosi

Dal primitivo focolaio infiammatorio, che nelle forme esogene è quasi sempre polmonare e clinicamente silente, l'infezione può diffondersi ad altri organi e tessuti per via ematica o linfatica



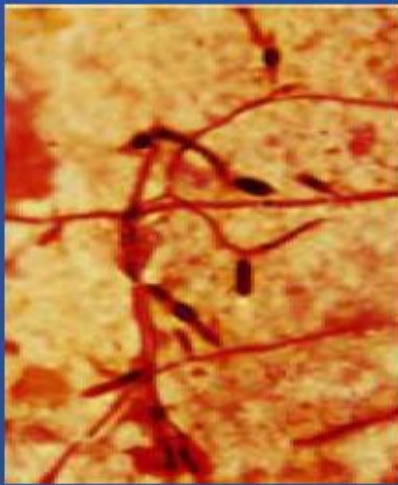
# FATTORI DETERMINANTI LA PATOGENICITÀ

## DIMENSIONI

- Soprattutto le muffe possono avere dimensioni maggiori di quelle delle cellule fagocitarie, in particolare dei leucociti polimorfonucleati neutrofili (PMN), e quindi eludere per questa ragione la fagocitosi, uno dei primi meccanismi dell'immunità innata che interviene per difendere l'ospite dall'infezione
- Talvolta le dimensioni della spora non sono tali da impedire la fagocitosi ma una volta fagocitata l'energia meccanica prodotta durante la formazione dell'ifa spinge l'ifa stessa al di fuori del fagocita.
- L'accumulo delle cellule fagocitarie intorno alle ife in accrescimento non riesce a distruggerle

# DIMORFISMO

Capacità reversibile dei miceti di presentarsi in forma di ifa in coltura e in aspetto di lievito allo stato parassitario, con l'eccezione di *Candida*, che manifesta un dimorfismo opposto



tessuti parassitati

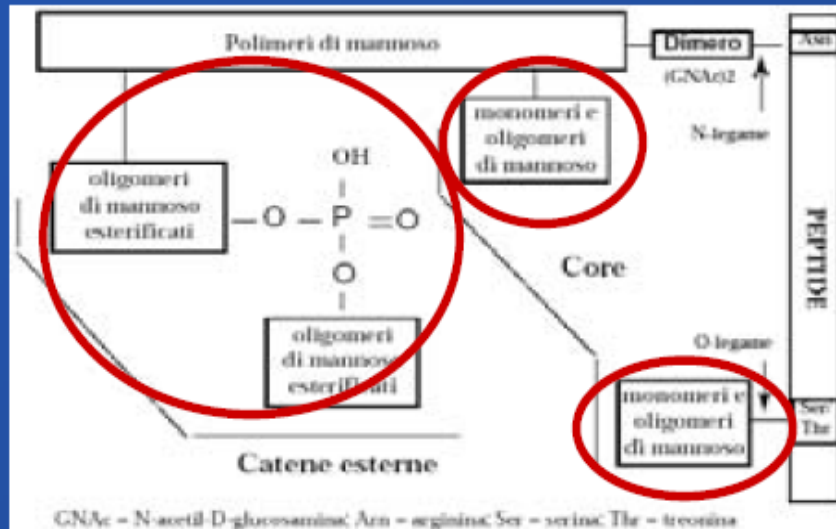


coltura

La conversione morfologica si accompagna a modificazioni quantitative nella composizione del cell wall, associate ad altre modificazioni qualitative nel profilo delle mannoproteine, nella struttura degli oligosaccaridi e di conseguenza, nella espressione di antigeni specifici.

Il passaggio intermittente dalla forma di lievito a quella filamentosa determina **pleiomorfismo antigenico** invalidando la risposta immunitaria suscitata nell'ospite

# ADESIVITÀ



**Mannoproteine**=Complesse glicoproteine contenente polimeri di mannosio

**Alcune adesine** sono differentemente espresse a seconda dello stato dimorfico del fungo e quindi variazioni fenotipiche del lievito possono comportare variazioni nella sua adesività e nelle sue proprietà antigeniche

## STRUTTURE DI SUPERFICIE

Componenti della parete cellulare dei lieviti possono risultare pirogene, tossiche o antigeniche come i mannani

I polisaccaridi della capsula di *Cryptococcus* sono antifagocitari

## TOSSINE

*Candida albicans*: tossina E (basso peso molecolare); glicoproteine, candidotossine (alto peso molecolare)

*Aspergillus*: aflatossine (potenti cancerogeni)

## ENZIMI

*Candida albicans*

**Reduttasi** Agiscono sui legami disolfurici denaturando le proteine

**Enzimi idrolitici** (proteinasasi, fosfolipasasi, elastasi, collagenasi, cheratinasi, lipasi, fosfatasi) Danneggiano le membrane cellulari.

# TIPI DIVERSI DI MALATTIA DA MICETI

1. **IPERSENSIBILITÀ** - reazione allergica ad antigeni delle spore fungine: polmonite da ipersensibilità.
2. **MICETISMO** – avvelenamento da funghi velenosi
3. **MICOTOSSICOSI** - avvelenamento da prodotti alimentari contaminati da metaboliti secondari tossici:
  - alcaloidi dell'ergotammina: blocco alfa-adrenergico, con vasocostrizione periferica, necrosi e gangrena (*Claviceps purpurea*, *segale cornuta*, parassita di alcune graminacee)
  - agenti psicotropi: psilocina, LSD
  - aflatossine (*Aspergillus flavus*): malattia X del tacchino.
4. **MICOSI**: le INFEZIONI !! (Ascomiceti, Deuteromiceti)

# Malattie Fungine

## 1. Malattie da Ipersensibilità

- Reazione allergica a spore e muffe:
  - Polmonite da ipersensibilità

## 2. Micotossicosi

- Intossicazione secondaria ad ingestione di funghi che producono tossine:
  - Alcaloidi dell'ergotamina
  - Aflatossine (metaboliti bisfuranocumarinici prodotti da *Aspergillus flavus*)

## 3. Infezione

## ✓ **IPERSENSIBILITA'**

Soprattutto spore diffuse per via aerea.

Sono uno stimolo antigenico → produzione di Ig e linfociti sensibilizzati.

Es: POLMONITE DA IPERSENSIBILITA': rinite, asma, alveolite

Non è necessario che il fungo cresca.

## ✓ **MICOTOSSICOSI**

Ingestione di tossine fungine.

ALCALOIDI DELL'ERGOTAMMINA: vasocostrizione periferica con necrosi e cancrena. Contraggono la muscolatura liscia.

AGENTI PSICOTROPI: dietilammide dell'acido lisergico.

**AFLATOSSINE**: altamente tossiche (epatopatie) e cancerogene. Importanti nelle contaminazioni dei cereali e mangimi (**controlli alimentari**)

# **L'INSTAURARSI DI UNA INFEZIONE FUNGINA DIPENDE DA:**

1. Resistenza (o sensibilità) dell'ospite
2. Dimensioni dell'inoculo
3. Virulenza fungina

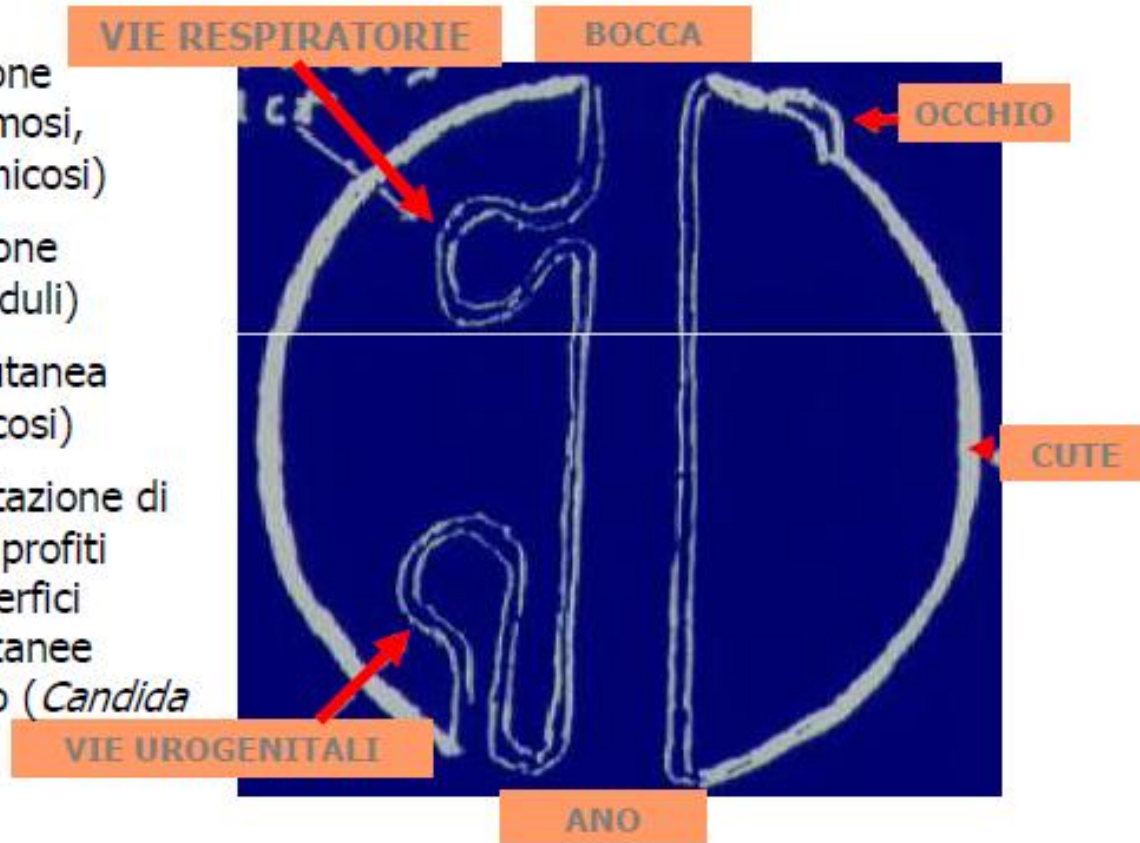


# PATOGENICITA' DEI FUNGHI

1. Capacità di sopravvivere nei tessuti
  - Dimorfismo muffa-lievito (*Histoplasma spp*, *Coccidioides spp*, *Blastomyces spp*, *Sporothrix spp*)
  - Dimorfismo lievito-pseudoifia (*Candida spp*)
2. Capacità di contrastare le difese dell'ospite
  - Sopravvivenza intrafagocitaria, neutralizzando l'azione degli enzimi lisosomiali (*C. immitis*, *H. capsulatum*)
3. Produzione di tossine ed enzimi
  - Rilascio di cheratinasi (Dermatofiti), fosfolipasi (*C. albicans*)
4. Presenza di capsula (*Cryptococcus neoformans*)
5. Termotolleranza (22-35°C)

# VIE DI INGRESSO

- Inalazione (istoplasmosi, coccidiomicosi)
- Ingestione (funghi eduli)
- Transcutanea (sporotricosi)
- Virulentazione di funghi saprofiti sulle superfici muco-cutanee dell'uomo (*Candida albicans*)



# Classificazione delle principali micosi

- Micosi **superficiali** (*Malassezia furfur*, *Trichosporon spp*)
  - Infezioni limitate allo strato esterno della cute e dei capelli
- Micosi **cutanee** (*Microsporon spp*, *Candida spp*)
  - Infezioni che invadono profondamente l'epidermide e gli annessi cutanei (unghia, capelli)
- Micosi **subcutanee** (*Sporothrix shenckii*)
  - Infezioni a carico del derma, tessuto sottocutaneo, muscolo e fasce
- Micosi **sistemiche** (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*)
  - Infezioni che inizialmente colonizzano il polmone, ma che successivamente possono diffondere ad altri organi
- Micosi **opportunistiche** (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*)
  - Infezioni causate da funghi che sono patogeni solo nell'ospite immunocompromesso

# MICOSI SUPERFICIALI

Crescono sugli strati più superficiali della cute o della cuticola di peli e capelli.

Il contagio si verifica per contatto.

4 tipi:

1. **Pitiriasi versicolor**: lesioni maculari iper- o ipopigmentate desquamanti.

2. **Tinea nigra**: fungo che produce melanina lesioni maculari delimitate.

3. **Piedra nera**: formazione di noduli scuri e duri lungo il fusto del pelo

4. **Piedra bianca**: noduli chiari e cremosi.

1 e 2 interessano la cute; 3 e 4 i peli-capelli.



Non innescano la risposta immunitaria, perché colonizzano tessuti non viventi.

La cute si cura con agenti cheratolitici.

# MICOSI CUTANEE

Interessano pelle, peli, unghie → **DERMATOFITOSI**

Dette anche **TINEA** (tigna) → lesione serpentina della cute

Possono evocare risposte immunitarie cellulo-mediate, perché arrivano negli strati più profondi della cute.

Sono causate da 3 generi di **DERMATOFITI**:

1. *Microsporum*

2. *Trichophyton*

3. *epidermophyton*

A seconda della trasmissione si dividono in dermatofiti:

-GEOFILI: si trovano nel terreno

-ZOOFILI: animali domestici e uccelli

-ANTROPOFILI: uomo e suo habitat.

La maggior parte di questi miceti usano come substrato la cheratina, per questo sono chiamati in genere **CHERATINOFILI**.

Generalmente si curano con preparati antifungini topici.



Tinea unguium



Tinea corporis

# MICOSI SOTTOCUTANEE

Interessano strati profondi del derma, tessuto sottocutaneo e osseo. Avvengono spesso in seguito ad un trauma (es. morsi, corpi estranei)

Sono in genere croniche e difficili da trattare (a volte amputazione), fortunatamente rare.

Diverse patologie a seconda del fungo:

- **SPOROTRICOSI LINFOCUTANEA**: lesioni ulcerative e nodulari lungo le ghiandole linfatiche che drenano la sede dell'inoculazione.
- **CROMOBLASTOMICOSI**: noduli verrucosi iperplastici
- **FEOIFOMICOSI**: cisti
- **MICETOMA**: tumefazioni deformanti con fistole.

# MICOSI SISTEMICHE

Causate da funghi dimorfi intrinsecamente virulenti.

In tutti i casi la sede primaria dell'infezione è il **POLMONE** → **INALAZIONE**.  
Vengono inalati come ife, e nel corpo si trasformano in lieviti.

4 forme, causate da 4 miceti:

**ISTOPLASMOSI**: inalazione di *Histoplasma capsulatum* che si trova principalmente negli habitat di pipistrelli. Può dare polmonite acuta e granulomi in fegato e milza. Solitamente autolimitante, rimangono calcificazioni.

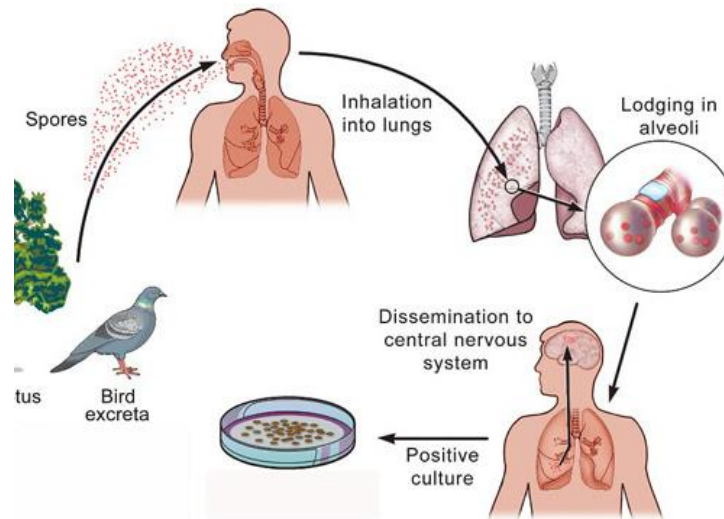
**BLASTOMICOSI**: da *Blastomyces dermatitidis* (nord America); importante problema veterinario (cani). Infezione polmonare spesso non evidente, può avere 3 esiti: (1) risoluzione, (2) aggravamento della polmonite, (3) diffusione sistemica: granulomi cutanei e linfoghiandolari.



**PARACOCCIDIOIDOMICOSI:** da *Paracoccidioides brasiliensis*, Sudamerica. Dopo l'infezione primaria polmonare, causano spesso lesioni ulcerative del cavo orale e nasale. La malattia polmonare può cronicizzare.

**COCCIDIOIDOMICOSI:** da inalazione di *Coccidioides immitis*. Limitata all'America. Sintomi di un'influenza. Generalmente autolimitante, in rari casi può disseminare alla cute o alle meningi (meningite coccidiioidea)

**CRIPTOCOCCOSI:** da *Cryptococcus neoformans*. Presente in tutto il mondo negli escrementi e nei resti di piccioni. Fattori di virulenza: capsula (inibisce fagocitosi), fenolo-ossidasi (converte c. fenolici in melanina). Causa principale della **MENINGITE MICOTICA**, in quanto dai polmoni tende a diffondere nel SNC e meningi.



# MICOSI OPPORTUNISTICHE

Normalmente alti livelli di resistenza alle infezioni fungine.

Ma con **debitazione dell'ospite** → suscettibilità

La maggior parte dei miceti opportunisti appartiene a varie specie di

***Candida*** → **CANDIDOSI**

## MICOSI ENDOGENE

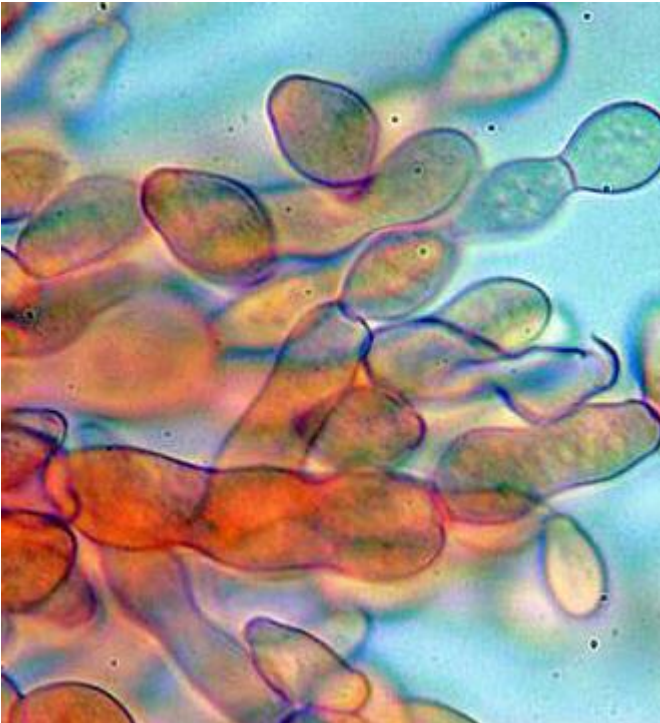
Il passaggio dalla fase di commensalismo a quella di parassitismo è mediata da alcuni fattori predisponenti:

- Immunologici: aids, neoplasie
- Endocrini: contraccettivi, gravidanza, corticosteroidi
- Iatrogeni: interventi chirurgici

# CANDIDOSI

Uno dei maggiori problemi degli individui immunocompromessi.  
Spettro di manifestazioni molto vario.

Spesso le varie specie di *candida* sono parte della normale flora delle mucose sane (cavità orale, vagina, g.i.)



## ➤ *Candida (Dimorfo lievitifforme)*

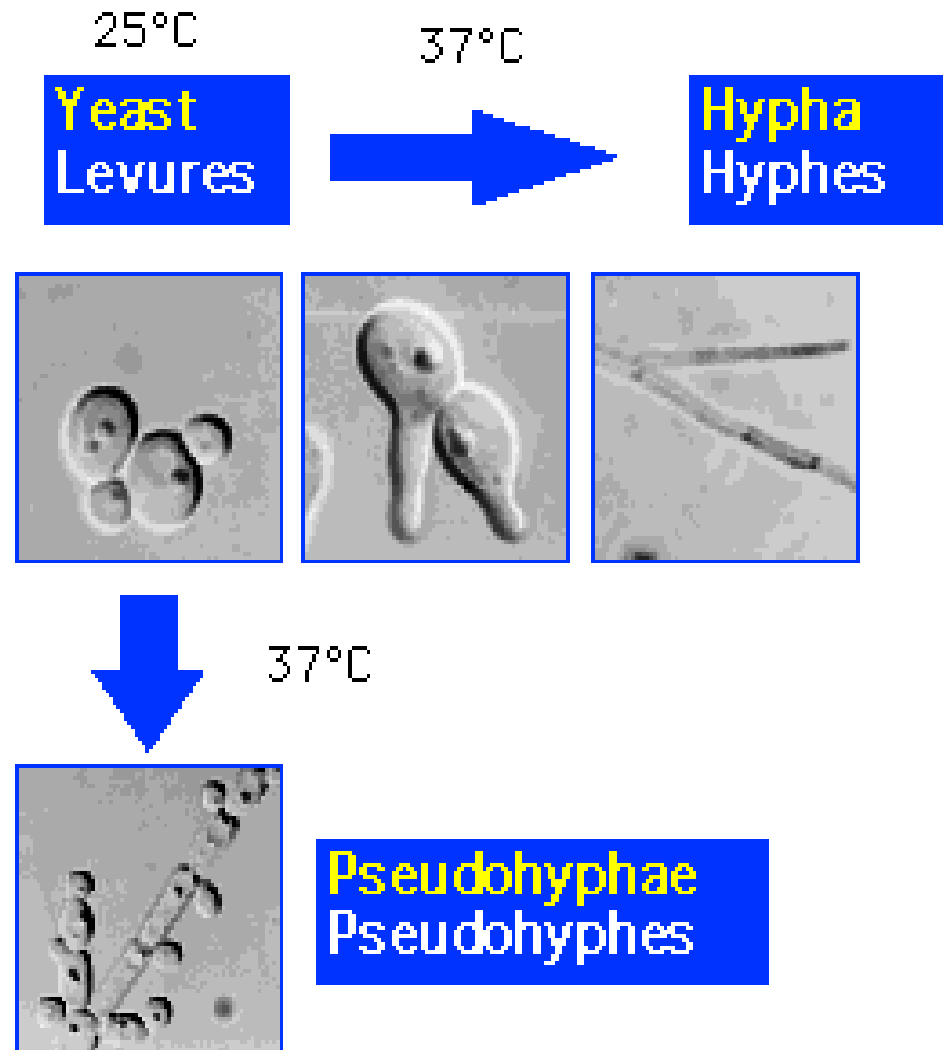
190 specie, circa 10 colonizzano l'uomo.  
È un lievito.

*C. albicans* più comune nell'uomo

# Candidosi

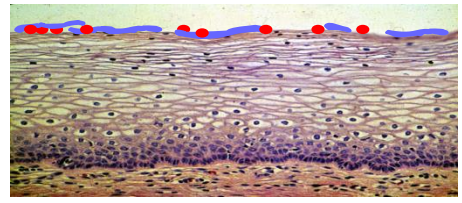
- Responsabile del 90% delle infezioni micotiche, proviene dall'intestino e colonizza nelle mucose dell'intestino, dei genitali, della cute, della bocca, dell'orecchio, dell'apparato respiratorio etc
- Cresce in modo esponenziale ed in tempi rapidissimi
- L'infezione si diffonde velocemente immettendo nel circolo sanguigno ~80 tossine: micotossine e candidotossine sono molto pericolose per il S.I. e per il SNC di adulti e bambini
- E' sempre presente in tutte le malattie degenerative e tumorali

Forma sferica 4-6 micron. Si moltiplica per gemmazione.  
Può formare blastospore, pseudoife e ife settate.



**A**

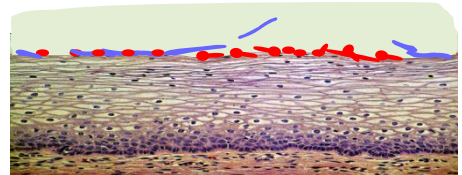
**COLONIZZAZIONE DELLE BLASTOSPORE**



asintomatica

**B**

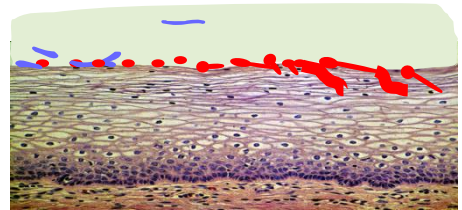
**FORMAZIONE DEL TUBO GERMINATIVO**



asintomatica

**C**

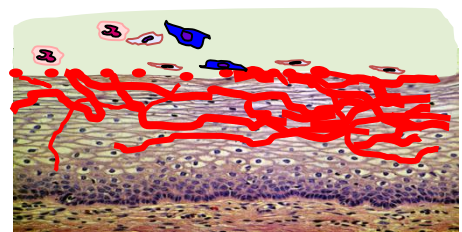
**FORMAZIONE DELLE IFE PENETRAZIONE NELLA MUCOSA**



acuta

**D**

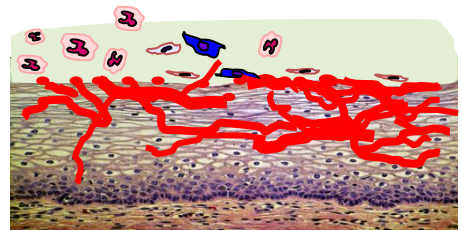
**INVASIONE DELLA MUCOSA DA PARTE DELLE IFE**



cronica

**E**

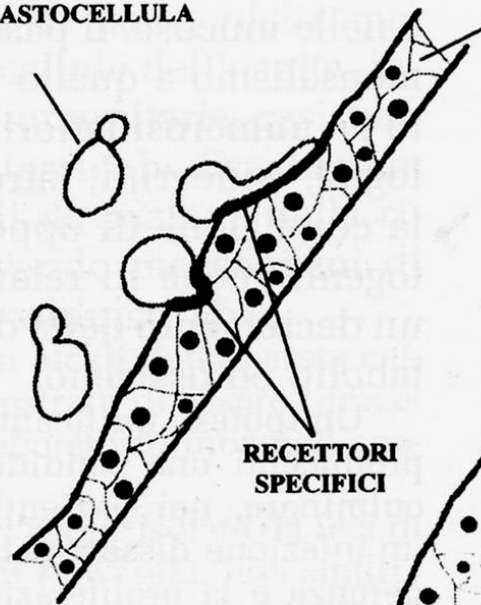
**CANDIDIASI VULVOVAGINALE RICORRENTE**



ricorrente

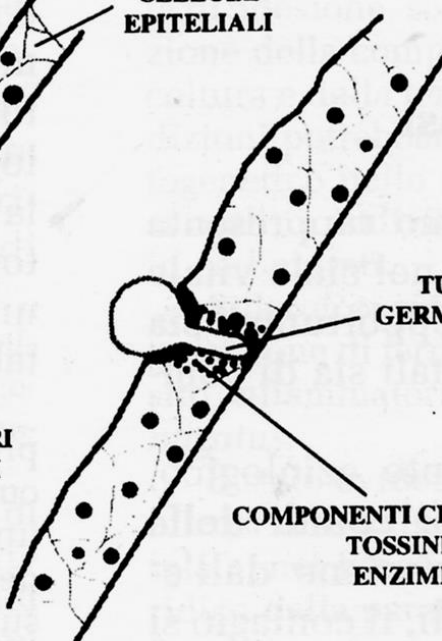
**BLASTOCELLULA**

**CELLULE  
EPITELIALI**

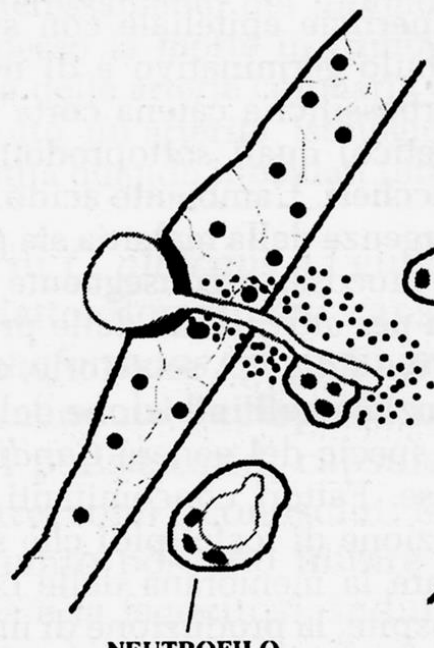


**RECETTORI  
SPECIFICI**

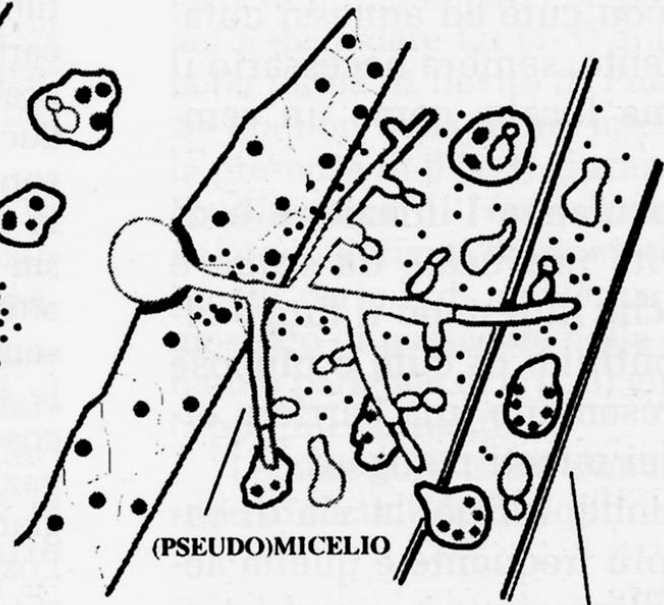
**TUBULO  
GERMINATIVO**



**COMPONENTI CELLULARI  
TOSSINE  
ENZIMI**

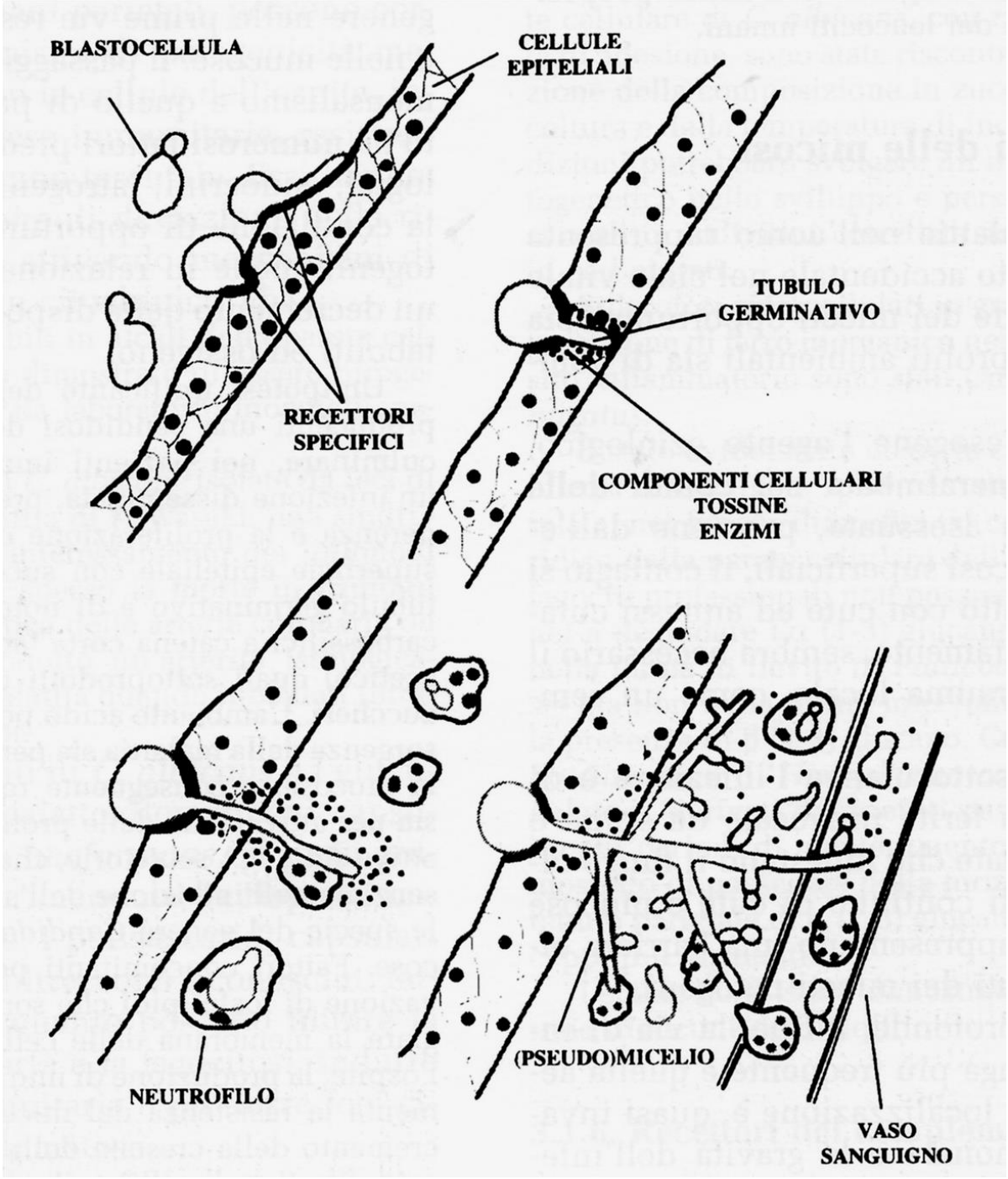


**NEUTROFILO**



**(PSEUDO)MICELIO**

**VASO  
SANGUIGNO**



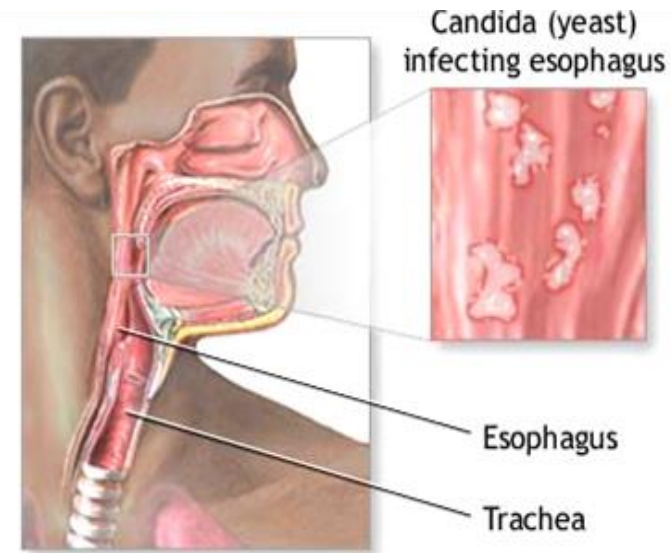
# CANDIDOSI SISTEMICHE

## Immunodepressi (AIDS)

Esofagite da *Candida*:  
piccole ulcere poco profonde

Si presenta con:

- Odinofagia (dolore alla deglutizione)
- Disfagia (sensazione di ostacolo)
- Dolore retrosternale
- Raramente sanguinamento



Esofago paziente  
con AIDS





## CANDIDEMIA

- definita dalla positività di una o più emocolture, anche se in  $\approx 50\%$  dei pazienti con candidosi disseminata risultano negative.
- si verifica con o senza manifestazioni cliniche (febbre o lesioni cutanee)
- è spesso preceduta dalla colonizzazione o dall'infezione di altri distretti corporei

### Risk Factors for Candidemia

- Indwelling intravascular catheters
- Cancer chemotherapy
- Abdominal surgery
- Treatment with antibacterials
- Candiduria
- Injection drug use

## Candidiasi disseminata

La *Candida* si dissemina attraverso il torrente circolatorio ad altri organi.

Fattore predisponente è la neutropenia nei linfomi e leucemie.

A rischio: trapianto di midollo osseo, cateteri, valvole protesiche.

# Fattori favorenti la proliferazione

- Insufficienza dei succhi digestivi: ipocloridria, deficit di acidi biliari e pancreatici
- Alimentazione non corretta, eccesso di carboidrati e cibi lievitati, eccesso di prodotti caseari, bevande alcoliche, cibi allergizzanti e cibi che hanno subito trattamenti per la conservazione
- S.I. compromesso da chemioterapia, radio, abuso di farmaci, tossicosi ambientale, agenti inquinanti, carenze nutrizionali, distress, malattie metaboliche malattie pregresse, malattie croniche, scarsa funzionalità epatica, abitudini non salutari, stile di vita irregolare, igiene, biancheria

# Candidosi patologiche

- Candida orale:  
afte, gengiviti, piorrea, alitosi, bruxismo  
Causata da alimentazione non corretta, problemi digestivi e respiratori, intossicazioni.
- Candida intestinale:  
MALT, GALT, VALT alterati, problemi gastro-intestinali, uterini, prostatici, coliti, ernie, sindrome gastrocardiale, extrasistolia, dismetabolismi, celiachia, carcinoma colon-retto, colite spastica, morbo di Crohn, colite ulcerosa.

# Candidosi patologiche

Le infezioni della CUTE, delle UNGHIE e del CUOIO CAPELLUTO e quasi tutte le problematiche degli annessi cutanei sono dovute a Candidosi, in quanto la Candida si nutre di ponti disolfuro e distrugge la struttura del capello; si insinua sotto il letto ungueale, l'unghia si ispessisce formando uno strato corneo bruno con psoriasi; la cute presenta chiazze con prurito, arrossamento, sudorazione soprattutto in zona ascellare, inguinale e mani e piedi.

ASMA: 80% casi da Candida

Polmone e intestino=> endoderma, produzione di IgA protettive che attivano il sistema di difesa legandosi alla mucosa secretiva formando sIgA, da qui si attivano milza, linfociti etc

NB : trattamento farmacologico blocca sIgA

# Candidosi patologiche

- Nei BAMBINI la Candida si presenta sin dalla nascita, dal parto, con problemi respiratori, oculari, cutanei.
- Con le vaccinazioni si riduce l'efficienza del S.I. e si ammalano frequentemente
- Malassorbimento, acetonemia, otiti, raffreddori recidivanti, asma, inappetenza, pavor nocturnus, crisi di pianto, enuresi, celiachia, deficit di attenzione
- Candida VAGINALE con cerviciti, vaginiti, stimolo ad urinare, infiammazione, arrossamento, prurigo, leucorrea, curate con i protocolli classici, recidivano continuamente.
- La terapia biologica e cambiamento dello stile di vita sono risolutivi

# Candidosi patologiche

## SNC

Le micotossine alterano il metabolismo del triptofano causando carenza di 4 aa

-> treonina,acido aspartico,citrullina,arginina

-> iperammoniemia e aminoacidouria

-> deaminazione alterata,si forma acido indolpropionico, metabolita probabilmente responsabile di disturbi ansiosi, depressione, schizofrenia, irrequietezza, panico, irritabilita', autismo, psicosi, demenza, tachicardia, cefalea, emicrania, pianto immotivato, vertigini, astenia, malassorbimento, sindrome da fatica cronica

# Rimedi della Candidosi

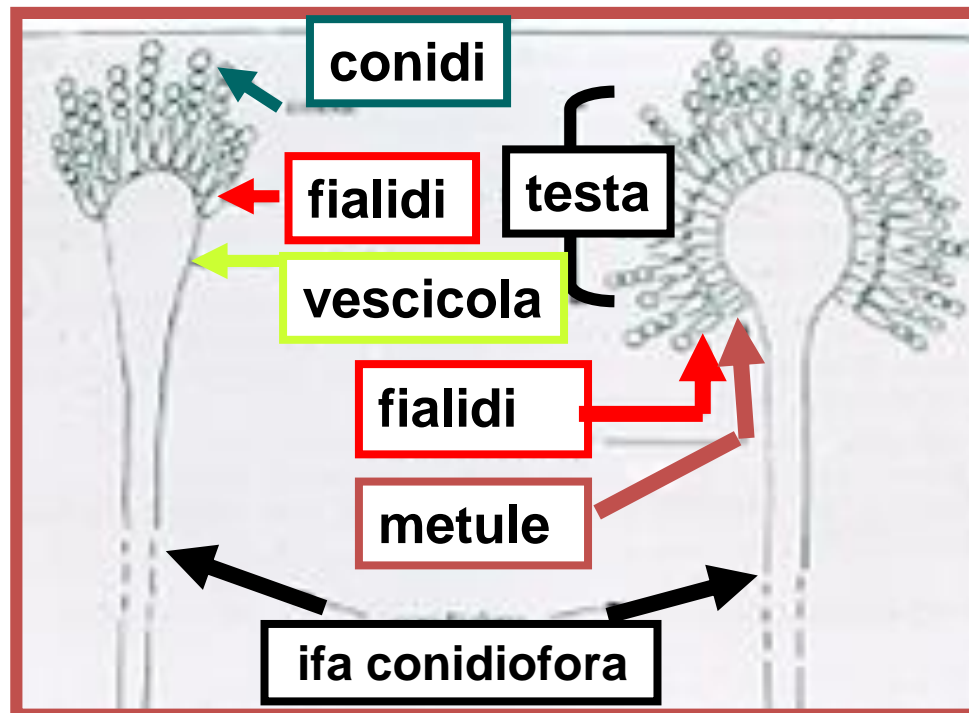
- Eliminazione cibi scatenanti
- Pulizia dell'intestino(Mg perossido,cloruro etc)
- Recupero eubiosi intestinale (probiotici adatti)
- Assunzione di minerali e vitamine
- Assunzione di rimedi fitoterapici ed omeopatici  
(liquirizia,idraste,pompelmo semi,alloro,bardana, zenzero, cannella, timo, iperico, enula, uncaria etc)
- Uso di detergenti, creme, ovuli a base di piante ad azione antimicotica



# ASPERGILLOSI



Le specie appartenenti a questo genere sono fortemente aerobiche e crescono in quasi tutti gli ambienti ricchi di ossigeno, di solito sulla superficie di un substrato. Molte specie si sviluppano a danno di cibi ricchi di amido, come i cereali e le patate



## FATTORI DI VIRULENZA

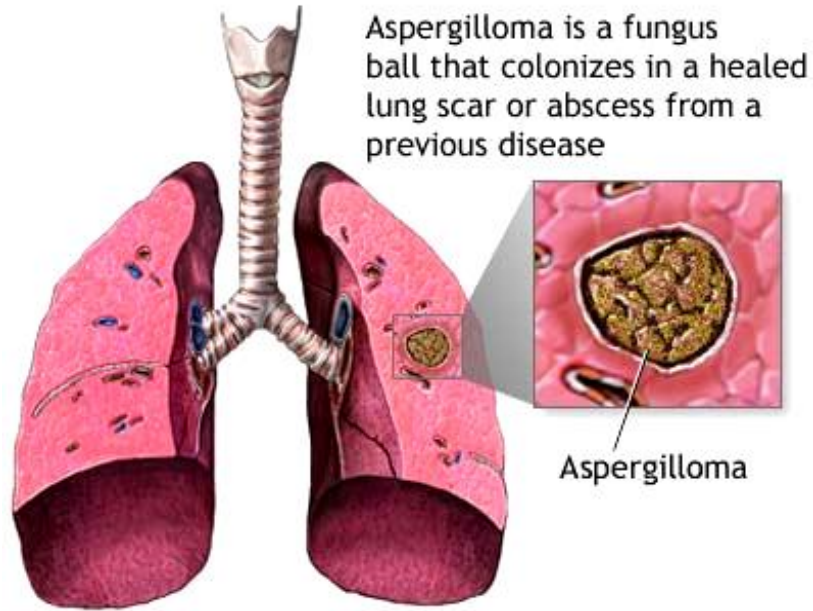
Prodotti secreti da *Aspergillus*:

- tossine come la gliotossina (inibisce la fagocitosi da parte dei macrofagi e l'attivazione dei linfociti B)
- elastasi
- proteasi
- catalasi

## PATOLOGIE

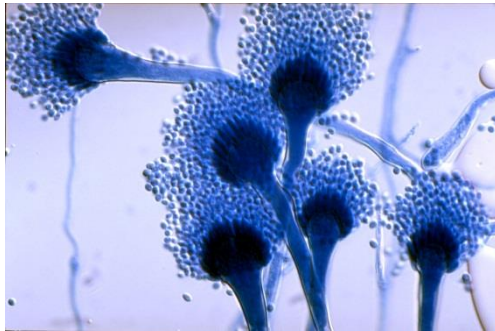
- **Micotossicosi, per ingestione di cibi contaminati**
- ABPA, malattia broncopolmonare allergica (Reazione allergica agli antigeni delle spore dell'aspergillo)
- Micetoma, colonizzazione micotica di cavità preesistenti
- Malattia sistemica, malattia invasiva coinvolgente uno o più organi
- IPA, aspergillosi invasiva polmonare

# Aspergilloma (micetoma)



Agglomerato di funghi (*micetoma*) che si forma in una cavità preesistente del polmone di solito nel lobo superiore

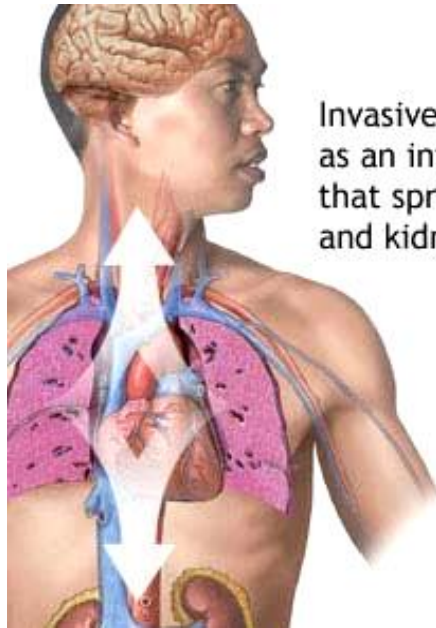
- *Aspergillus fumigatus*: inalato come una spora in soggetti con preesistenti cavità polmonari (cisti, caverne tubercolari, bronchiectasie), il fungo raggiunge la cavità ed è in grado di accrescersi libero da interferenze perché le cellule del sistema immunitario sono incapaci di raggiungere la cavità. Il fungo quindi si moltiplica si forma una piccola sfera che incorpora tessuto morto dal polmone circostante, muco e altri frammenti.



# ASPERGILLOSI DISSEMINATA

La crescita miceliale si verifica inizialmente nel polmone poi, in seguito ad angioinvasione e/o broncoinvasione o per continuità, l'infezione si diffonde ad altri organi come cervello, cuore, cute.

La mortalità è superiore all'80%



Invasive aspergillosis can occur as an infection with pneumonia that spreads to heart, lungs, brain and kidneys via the bloodstream

**Diagnosi:**

spesso difficile perché l'espettorato e l'emocoltura possono risultare negativi

# RUGGINI

Parassiti obbligati di piante vascolari, con [micelio](#) intercellulare assai sviluppato, che invia [austori](#) dentro le cellule dei tessuti colpiti, producendo alla superficie o sotto l'epidermide dell'ospite varie forme di [spore](#) e di corpi fruttiferi, che nel complesso assumono l'aspetto di pustole rugginose.



Ruggine bruna grano

**Puccinia**: Ruggini del grano: nera o lineare, bruna e gialla o striata, prodotte da altrettante specie del genere

Ruggine dell'avena, del mais, dell'orzo, della segale, della cipolla, dell'aglio e dell'asparago

**Uromyces**: Ruggini del fagiolo, nella barbabietola, nell'erba medica, nel lupino e in altre leguminose

# ESAME MICROBIOLOGICO

La natura micotica di una affezione cutanea e/o mucosa, o di una infezione sistemica già sospettata in base ad elementi clinici, va sempre documentata attraverso la dimostrazione della presenza del micete

Inoltre, in caso di negatività e in presenza di lesioni fortemente sospette, l'esame microbiologico va ripetuto anche in sede diversa della lesione.

# ESAME MICROSCOPICO "A FRESCO"

**Esame microscopico a fresco con idrossido di potassio (KOH) al 10-20%**  
KOH serve a chiarificare i preparati di annessi cutanei dissolvendo la cheratina. Gli elementi fungini presenti, invece, non vengono intaccati e possono essere individuati abbastanza facilmente.

## **Esame microscopico a fresco con soluzione di blu di lattofenolo**

Campioni di materiale fluido (liquido cefalo-rachidiano, peritoneale, pleurico e articolare, urina, lavaggio bronchiale e broncoalveolare), una volta centrifugati, possono essere esaminati al microscopio, dopo aver mescolato una parte del sedimento con una parte di blu di lattofenolo. Ha un'azione chiarificante e colora di blu le strutture fungine.



*Fusarium spp.*



*Penicillium spp.*



*Ascremonium spp.*

# ESAME MICROSCOPICO DIRETTO

deve essere sempre effettuato, sia per una diagnosi presuntiva e sia per la scelta di terreni appropriati

## Identificazione presuntiva

- |  |   |                                |
|--|---|--------------------------------|
| Ife (3-6 $\mu$ ) regolari, ramificate, con angoli di 45° e setti distinti  | ⇒ | <i>Aspergillus spp</i>         |
| Ife (2-3 $\mu$ ) regolari, alcune ramificate con talvolta artrospore rettangolari  | ⇒ | Dermatofiti                    |
| Ife con distinti punti di restrizione (pseudoife) e spesso forme a lievito gemmanti  | ⇒ | <i>Candida spp</i>             |
| Cellule lievitiforimi, sferiche, irregolari (5-20 $\mu$ ), alcune capsulate con una o più gemme attaccate mediante restrizione | ⇒ | <i>Criptococcus neoformans</i> |
| Filamenti corti e settati, spore arrotondate (1-2 $\mu$ ), isolate o a grappolo.   | ⇒ | <i>Malassezia furfur</i>       |



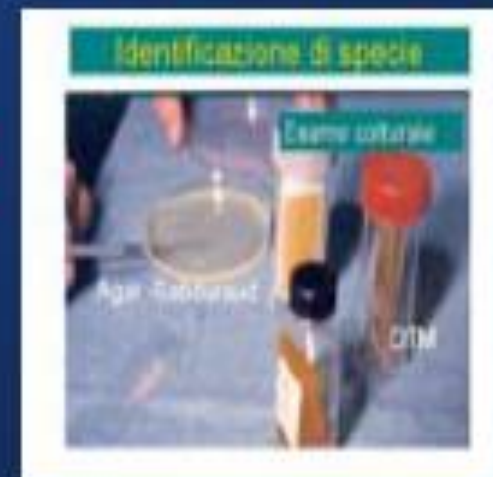
# ESAME COLTURALE

## Isolamento ed identificazione del micete

- Agar Sabouraud
- Agar Sabouraud Gentamicina Cloramfenicolo
- Agar Sabouraud Cloramfenicolo Actidione
- Agar Sabouraud Cloramfenicolo Cicloesimide
- Agar all'infuso cuore e cervello
- Agar all'infuso cuore e cervello + antibiotici
- Agar Sabouraud + antibiotici e rosso fenolo
- Albicans ID 2

Il terreno di coltura più utilizzato è l'Agar Sabouraud addizionato di antibiotici per evitare l'inquinamento batterico

L'identificazione si basa sulla fermentazione di vari zuccheri



# TERAPIA ANTIFUNGINA

MICOSI SUPERFICIALI: strati esterni della cute, senza coinvolgimento delle difese → IGIENE E ANTIFUNGINI TOPICI.

MICOSI CUTANEE: tessuti cheratinizzati. Possono cronicizzare e dare infiammazione → ANTIFUNGINI TOPICI O (occasionalmente) SISTEMICI

MICOSI SOTTOCUTANEE: il trattamento dipende dal micete e dal grado di coinvolgimento dei tessuti.

MICOSI SISTEMICHE: terapie aggressive con ANTIFUNGINI SISTEMICI.

# ANTIFUNGINI

## Funzioni associate

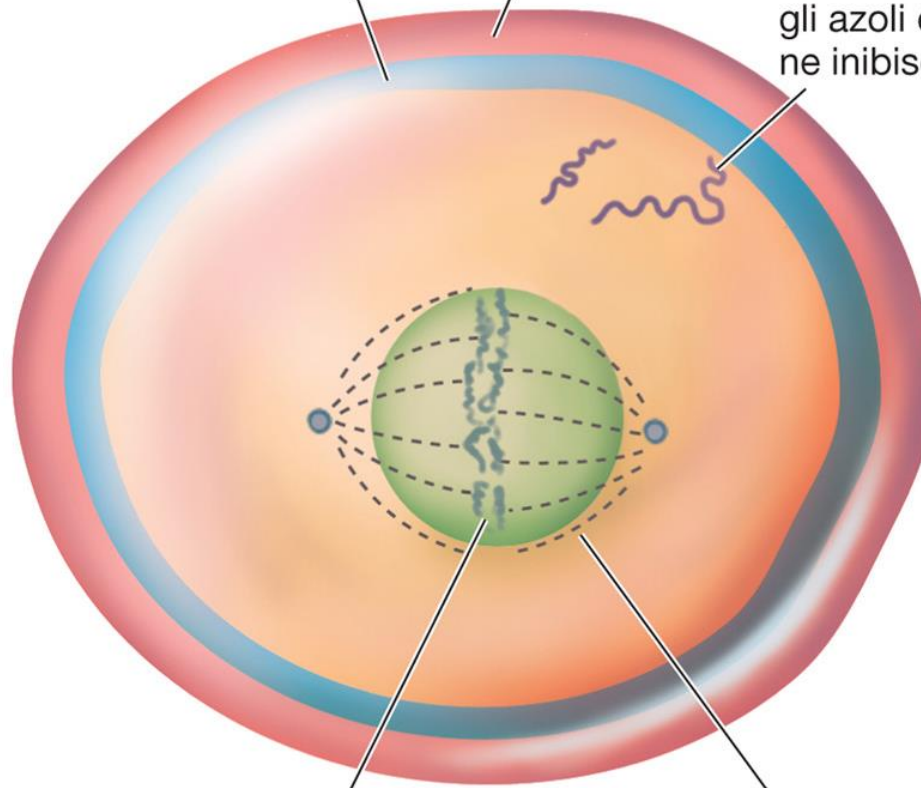
**alla membrana:** i polieni si legano all'ergosterolo e distruggono l'integrità della membrana

## Sintesi della parete cellulare:

le polioxine inibiscono la sintesi della chitina; le echinocandine inibiscono la sintesi del glucano

## Sintesi dell'ergosterolo:

gli azoli e le allilamine ne inibiscono la sintesi



## Sintesi degli acidi nucleici:

la 5-fluorocitosina è un analogo di nucleotide che inibisce la sintesi degli acidi nucleici

## Formazione dei microtubuli:

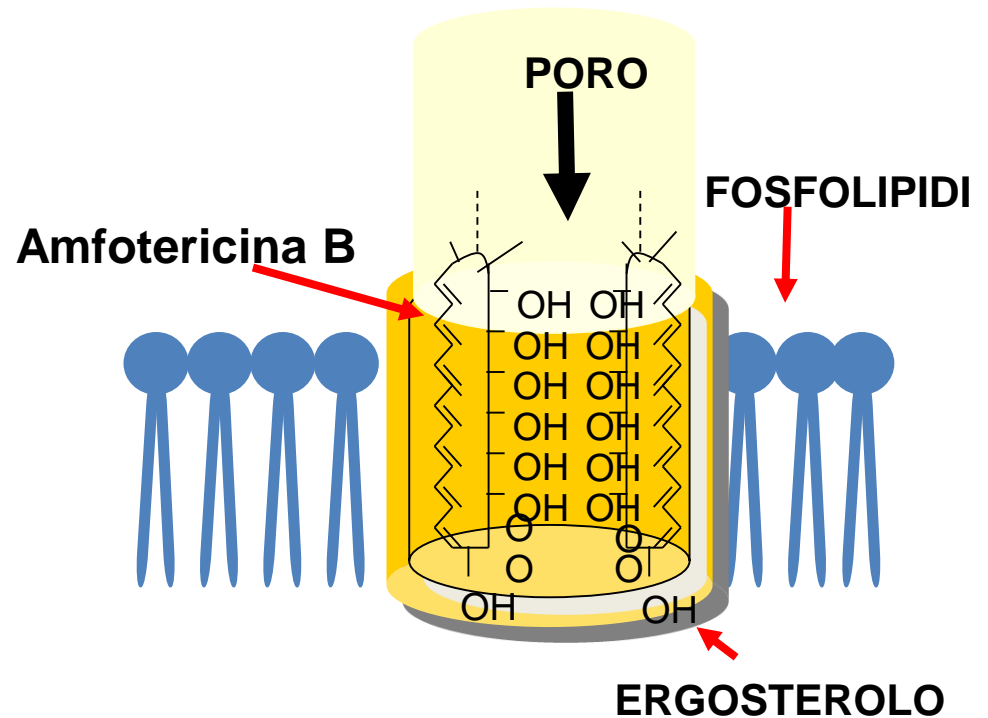
la griseofulvina distrugge l'aggregazione dei microtubuli durante la mitosi

# POLIENI

Composti ciclici che legano gli steroli delle membrane citosoliche. Solo 2 in commercio, perché sono più selettivi verso l'ergosterolo rispetto al colesterolo.

1. **AMFOTERICINA B**: indicata per micosi sistemiche in soggetti immunocompromessi
2. **NISTATINA**: usata per micosi delle mucose.

**Legano l'ergosterolo provocando la FORMAZIONE DI PORI con conseguente perdita della integrità osmotica della membrana fungina.**



# AZOLI

Fungistatici.

Meccanismo d'azione: inibiscono l'enzima che forma il precursore dell'ergosterolo → **INIBIZIONE SINTESI ERGOSTEROLO**.

Embriotossici e teratogeni.

FLUCONAZOLO: per micosi sistemiche gravi (e.v.)

KETOCONAZOLO

Disponibili anche per uso topico nelle micosi mucocutanee.

# ANTIMETABOLITI

FLUCITOSINA:

5-fluoro-citosina → analogo pirimidinico, **blocca la sintesi di DNA e RNA**.

Utilizzata in associazione con amfotericina B e derivati azolici (sinergismo) per la meningite criptococcica e per la cromoblastomicosi.

Tossicità: convertita dai batteri della flora in 5-fluoro uracile (antineoplastico)

# GRISEOFULVINA

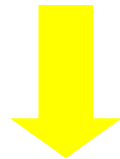
Uso sistemico per micosi cutanee da dermatofiti (onicomicosi).

MECCANISMO D'AZIONE:

Interagisce con la tubulina dei miceti svolgendo un'azione tossica durante la mitosi.

Si deposita nell'epidermide in formazione, dove lega la cheratina, e protegge così la cute da una nuova infezione

micosi cutanee



Griseofulvina  
Nistatina  
Miconazolo  
Econazolo

micosi sistemiche



Amfotericina B  
Flucitosina  
ketoconazolo  
Fluconazolo  
Itraconazolo

# Saccharomyces cerevisiae



- Utilizzato intensamente tanto per applicazioni della biotecnologia tradizionale, che per applicazioni della biotecnologia moderna.
- Unicellulare, metabolizza diversi carboidrati dando luogo a fermentazione alcolica e si riproduce per gemmazione.
- È probabilmente il lievito più importante nell'ambito dell'alimentazione umana e il suo utilizzo è noto fin dall'antichità per la panificazione e la produzione di [birra](#) e [vino](#).

## Applicazioni tradizionali e moderne di *Saccharomyces cerevisiae*

Impiego	Esempi
fermentazioni tradizionali	alcol, vino, birra, pane
proteine eterologhe di origine umana	insulina, interferone gamma, interleuchine, eritropoietina, lisozima, etc.
proteine eterologhe di origine animale	$\beta$ -caseina bovina, mioglobina, $\alpha$ -lattalbumina caprina etc.
proteine eterologhe di origine virale	HIV-1-transcrittasi inversa, virus del sarcoma di Rous etc.
proteine eterologhe di origine eucariotica varia	somatostatina, amilasi dell'orzo
proteine eterologhe di origine fungina	cellulasi ( <i>T. resei</i> ), $\alpha$ -amilasi, proteasi alcalina ( <i>A. oryzae</i> ), rennina ( <i>Mucor</i> ), etc.
proteine eterologhe di origine batterica	$\alpha$ -amilasi, $\beta$ -galattosidasi etc.
biotrasformazioni	riduzioni di carbonili e doppi legami, formazione di legami C-C