

A scanning electron micrograph (SEM) showing a large, roughly circular cell structure. The interior is densely packed with numerous small, green, rod-shaped bacteria. The cell's boundary is irregular and appears to be made of a fibrous or membrane-like material, colored in shades of orange and brown. The overall image has a high-contrast, textured appearance typical of SEM.

BioTechnologieSanitarie.it

**Tutto quello che c'è
da sapere
Prima parte: i batteri
e le loro tossine**

**Antigeni
VS
Sistema Immunitario**

INDICE

IN COPERTINA

SPACCATO DI UNA CELLULA VERO. IN UNO
DEI SUOI VACUOLI SONO VISIBILI BATTERI
DELLA SPECIE COXIELLA BURNETHII
(AGENTE DELLA FEBBRE Q)

NB C. BURNETHII È UN PATOGENO INTRACELLULARE
OBBLIGATO E NON È IL MIGLIORE ESEMPIO PER IL TIPO
DI IMMUNITÀ UMORALE A CUI È DEDICATA QUESTA
PRESENTAZIONE MA C'È ANCHE DA DIRE CHE TRA LE
DUE IMMUNITÀ C'È UNA CONTINUA SINERGIA

BY NIAID_FLICKR (COXIELLA BURNETHII, THE BACTERIA THAT
CAUSE Q FEVER) [CC BY 2.0
([HTTP://CREATIVECOMMONS.ORG/LICENSES/BY/2.0](http://creativecommons.org/licenses/by/2.0))], VIA
WIKIMEDIA COMMONS -

[HTTPS://COMMONS.WIKIMEDIA.ORG/WIKI/FILE%3AA_DRY_FR
ACTURE_OF_A_VERO_CELL_EXPOSING_THE_CONTENTS_OF
_A_VACUOLE_WHERE_COXIELLA_BURNETHII_\(THE_BACTERIA
_THAT_CAUSE_Q_FEVER\)_ARE_BUSY_GROWING_-_NIAID.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AA_DRY_FR
ACTURE_OF_A_VERO_CELL_EXPOSING_THE_CONTENTS_OF
_A_VACUOLE_WHERE_COXIELLA_BURNETHII_(THE_BACTERIA
_THAT_CAUSE_Q_FEVER)_ARE_BUSY_GROWING_-_NIAID.JPG)

Introduzione

Neisseria meningitidis: conosciamo il nostro avversario, i fattori
di virulenza, la nostra reazione; i fattori aspecifici e specifici
(immunità umorale)

Staphylococcus aureus: conosciamo il nostro avversario, i
fattori di virulenza, la nostra reazione

Che cos'è la meningite?

Che cosa è un antigene?

Che cosa è un anticorpo?

Che cosa sono le citochine?

Ricapitoliamo ... dalla parte dei batteri

Ricapitoliamo dalla parte dell'uomo

Photo credits

INTRODUZIONE

BioTecnologieSanitarie.it

Introduzione

In questi ultimi tempi (2017) si parla con crescente timore delle varie forme di meningite che si stanno verificando nel nostro paese. Peraltro i numeri diffusi dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di sanita sono assolutamente tranquillizzanti: non si può parlare di epidemia perché i casi segnalati rientrano nella norma. Insomma, l'epidemia è solo mediatica. Il nostro viaggio nella lotta tra microbi e uomo comincia proprio dalla *Neisseria meningitidis*.



Neisseria meningitidis

NEISSERIA MENINGITIDIS
VS
HOMO SAPIENS

Conosciamo il nostro
avversario:
Neisseria meningitidis

Neisseria meningitidis

Neisseria meningitidis è un batterio gram-negativo.

Un cocco che ha la caratteristica di presentarsi in coppia. Per questo motivo viene indicato come un diplococco dalla tipica forma a chicco di caffè.

È molto sensibile alle variazioni di temperatura (al di sotto di 24°C), alle radiazioni UV e all'essiccamento per cui resiste veramente poco all'esterno degli individui che lo ospitano.



Neisseria meningitidis

Neisseria meningitidis

Questi batteri hanno particolari esigenze nutritive e crescono in terreni ricchi come agar-sangue e agar-cioccolato (nella foto si vede una piastra di agar New York City in cui sono cresciute diverse colonie di *N. meningitidis*). In questi terreni vengono neutralizzati anche gli acidi grassi a cui i diplococchi sono particolarmente sensibili.



Colonie di *N. meningitidis* su agar NYC

Neisseria meningitidis

Neisseria meningitidis è chiamato anche meningococco perché è responsabile, insieme allo Streptococcus pneumoniae, dell'80% di casi di meningite batterica negli adulti. Colpisce anche i bambini sopra i 5 anni di età.

Il batterio è ospitato normalmente nel naso e nella gola di una parte variabile di popolazione, dal 2 al 30%. Si tratta di portatori sani che diventano veicolo di questo microbo e lo possono trasmettere attraverso le loro secrezioni (starnuti, tosse, goccioline di saliva).

La meningite fa parte delle malattie batteriche invasive (Mib).

Ma che cos'è la **meningite**? seguite il [link](#) per il focus sull'argomento.

Neisseria meningitidis

Esistono 13 sierotipi diversi di *N. meningitidis* ma solo 6 causano meningite. I più frequenti sono A, B, C, Y, W₁₃₅ e X. In Europa e in Italia i più frequenti sono B e C.

I sierotipi equivalgono a delle sottospecie. In pratica il campione prelevato reagisce solo con un certo tipo di siero che contiene anticorpi verso un antigene specifico del batterio.

Quindi questo ci fa capire che parlare di sierotipi significa dire che il batterio esprime tanti antigeni diversi.

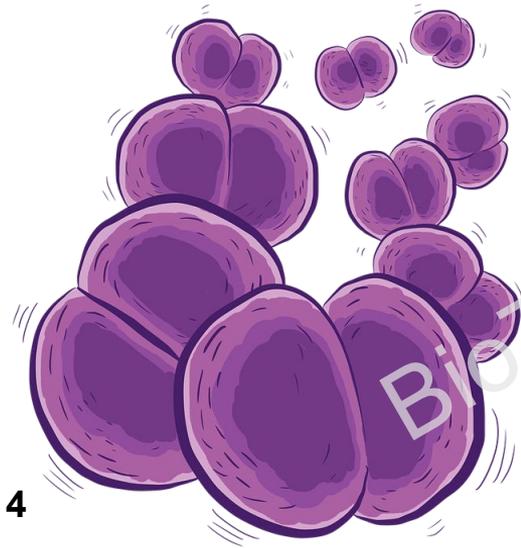
E questo ci porta all'inizio del nostro discorso.

Quali sono le strategie e gli strumenti che *N. meningitidis* mette in atto per sopraffare le nostre difese?

Conosciamo il nostro
avversario:
i fattori di virulenza di
Neisseria meningitidis

Fattori di virulenza

Osserviamo bene il nostro nemico!



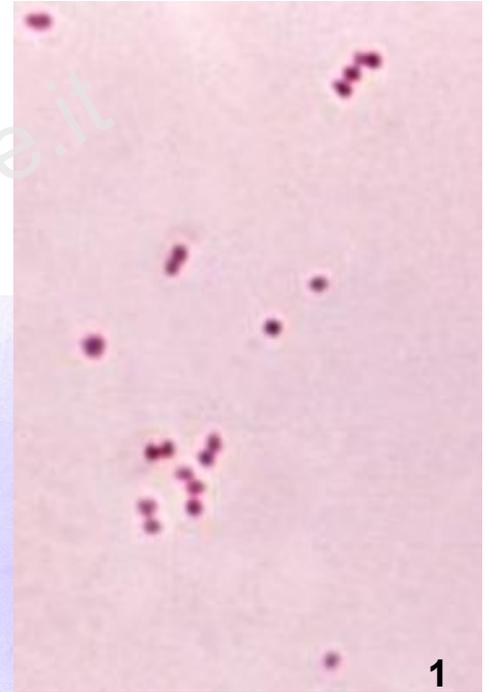
4

Meningococco: chicco di caffè



3

N. meningitidis ingrandita 1125 volte



1

Neisseria meningitidis

Fattori di virulenza

La dinamica del processo infettivo inizia con la **contaminazione o contagio**: il contatto tra il batterio e l'ospite.

In questo caso il malcapitato viene investito da una moltitudine di goccioline emesse con starnuti, colpi di tosse o semplicemente la parola.

Sono le cosiddette “goccioline di Flügge” che contengono un numero considerevole di batteri, di tutti i tipi. Meningococchi compresi se chi le emette li ospita a sua volta.



Starnuto

Fattori di virulenza

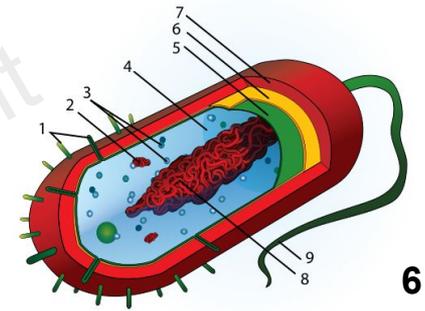
Segue la **penetrazione**. Prima di tutto la *N. meningitidis* ha la superficie esterna ricoperta da **fimbrie** cioè corti pili che le consentono di aderire alle cellule ospiti del naso e della faringe attraverso delle molecole di **adesina** presente all'estremità distale (**adesività**).

Le molecole di adesina devono essere complementari a strutture superficiali delle cellule ospiti.

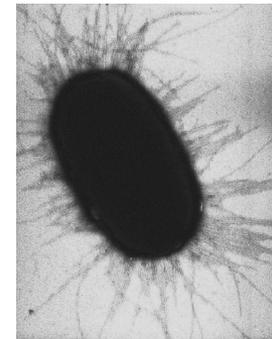
I pili sono fragili e vengono rimpiazzati di continuo.

Questo fatto rende a volte inefficace la risposta difensiva dell'ospite perché le fimbrie riformandosi cambiano.

Le fimbrie sono un'arma molto efficace, tanto per iniziare.



1 - pili



Fimbrie in *E. coli*

Fattori di virulenza

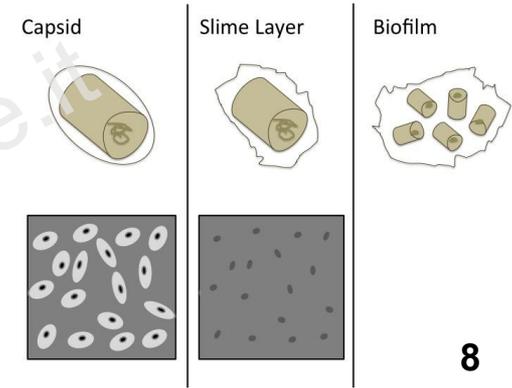
Passiamo alla **capsula**.

La capsula ha un'azione protettiva nei confronti del batterio perché si ***oppone alla fagocitosi***.

Contribuisce poi all'aderenza al substrato.

E, soprattutto, i suoi zuccheri si comportano da ***antigeni*** costituendo quei 13 sierotipi di cui abbiamo appena parlato. I più importanti, ricordiamolo, sono A, B, C, Y, W₁₃₅ e X.

Gli antigeni evocano la risposta immunitaria specifica dell'organismo ospite sotto forma di anticorpi come vedremo più avanti.



8



9

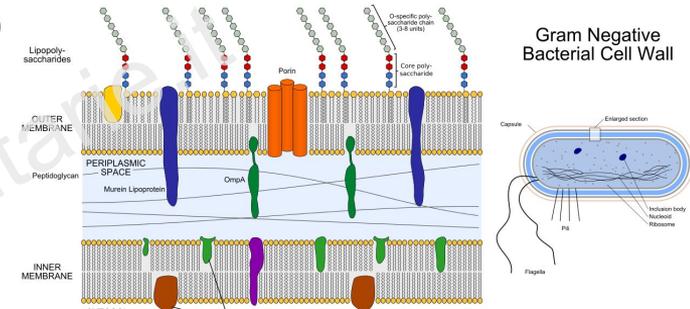
Per poter vedere la capsula bisogna procedere con una colorazione negativa

Fattori di virulenza

Tocca alla **parete cellulare**. Passo dopo passo stiamo entrando all'interno della cellula batterica.

Di lato si può vedere la sua struttura, tipica di un Gram-negativo. Dall'interno verso l'esterno abbiamo la membrana cellulare interna, lo spazio periplasmatico, un sottile strato di peptidoglicano, altro spazio periplasmatico e alla fine una membrana esterna formata da proteine e lipopolisaccaridi (LPS).

Le **proteine OMP** della membrana esterna sono fattori di virulenza. Così come il **LOS** (lipo-oligosaccaride) che è un **endotossina** in grado di provocare lo shock settico e l'emorragia per la distruzione dei globuli rossi.



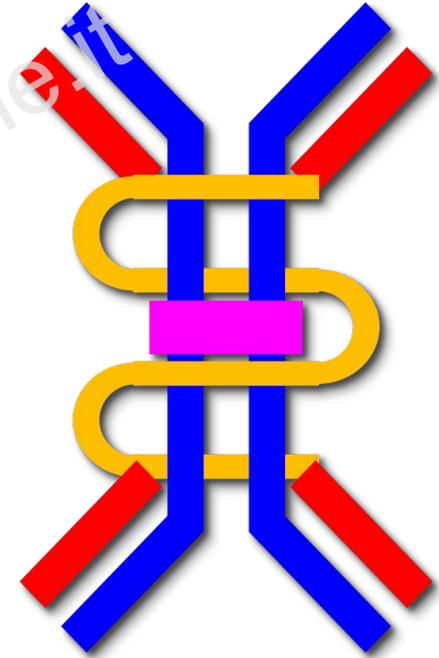
10

Fattori di virulenza

Altro fattore di virulenza è una *IgA proteasi* che esegue il clivaggio delle IgA (classe di immunoglobuline cioè di anticorpi).

Lo schema della loro struttura dimerica si può vedere nello schema.

Così i ceppi patogeni di *Neisseria* possono evitare un gruppo importante di molecole di difesa del sistema immunitario umorale.



Fattori di virulenza

L'invasione del torrente circolatorio per raggiungere le meningi avviene grazie all'attivazione di una **proteina di membrana POR** che consente ai batteri di insinuarsi fino alla membrana basale dell'epitelio e introdursi nel sangue.



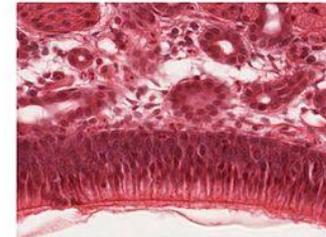
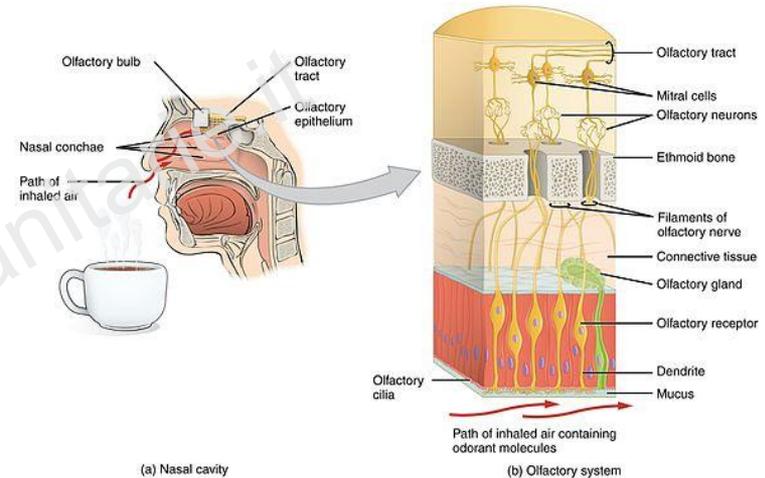
La nostra reazione: i fattori aspecifici

BioTechnologiesSanitarie.it

Uomo: fattori aspecifici

Contemporaneamente i sistemi di difesa dell'uomo cominciano ad attaccare il nostro batterio.

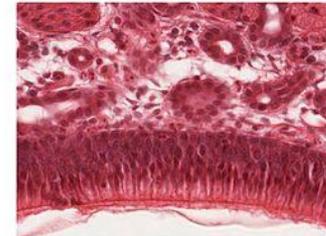
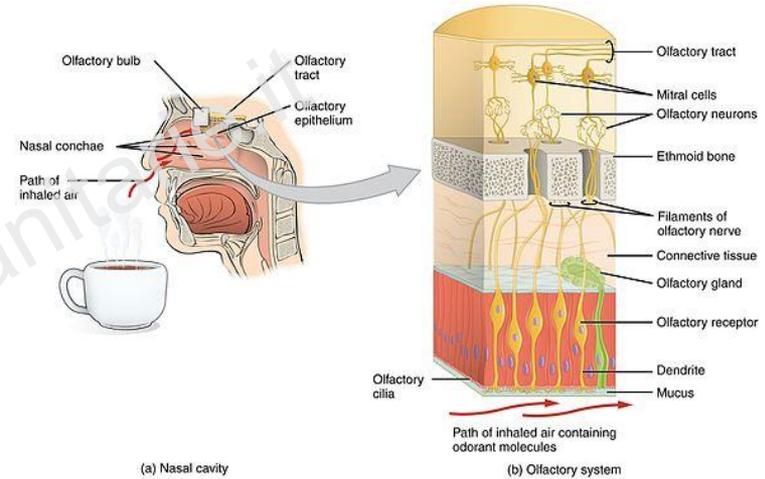
Il **muco**, nel rinofaringe, aiuta ad intrappolare i microrganismi ed è un sistema di deterzione abbastanza efficace. Nell'immagine, a partire dallo schema del naso a sinistra, vedete la sezione del naso, gli strati cellulari e il preparato istologico in cui è ben visibile il muco.



(c) Olfactory epithelium

Uomo: fattori aspecifici

Inoltre se le neisserie aderiscono alla superficie delle cellule, con cui riescono ad interagire perché si legano ai loro recettori, possono competere meglio per i nutrienti e lo spazio con la flora normalmente presente sulla superficie della mucosa.



(c) Olfactory epithelium

Uomo: fattori aspecifici

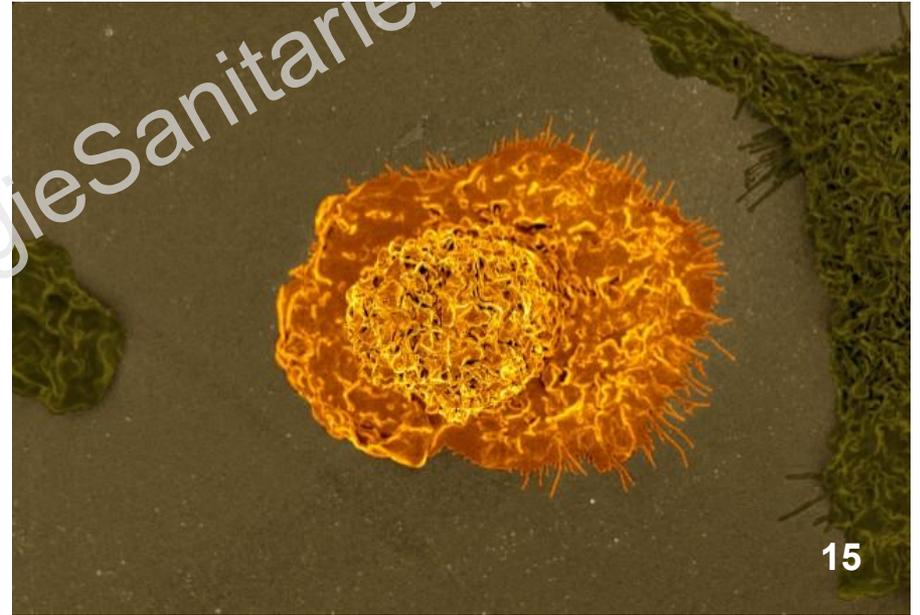
I sistemi di difesa aspecifici dell'uomo comprendono anche i **fagociti**, allertati da un sistema di riconoscimento grossolano dei microbi (Pattern Recognition Receptors - PRR). Essi inglobano, digeriscono ed eliminano i batteri (come nel nostro caso) ed altri corpi estranei. Un esempio sono i **macrofagi**.



Macrofagi e linfociti nel sangue

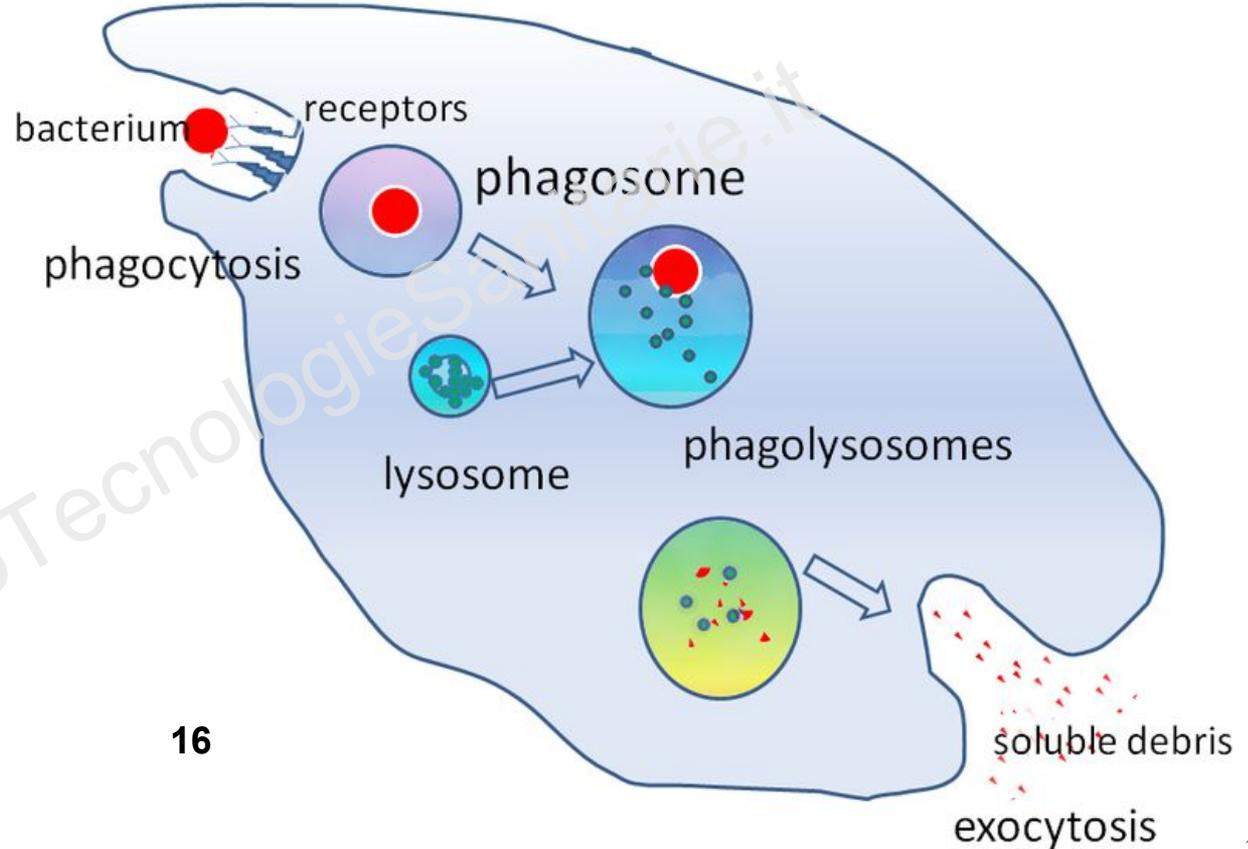
Uomo: fattori aspecifici

Un'altra bella immagine di macrofago, vero spazzino del nostro organismo. In genere i fagociti e in particolare i macrofagi sono richiamati da sostanze chimiche emesse dal patogeno.



Uomo: fattori aspecifici

Il disegno illustra il processo di fagocitosi ad iniziare dal legame che si deve stabilire tra i recettori di membrana del fagocita e il batterio stesso.



Uomo: fattori aspecifici

La parte più critica nel processo di fagocitosi è l'operazione “**killling**” del batterio.

Quali enzimi vengono usati all'interno del fagolisosoma? In genere sono ossigeno-indipendenti come il lisozima e gli enzimi proteolitici.

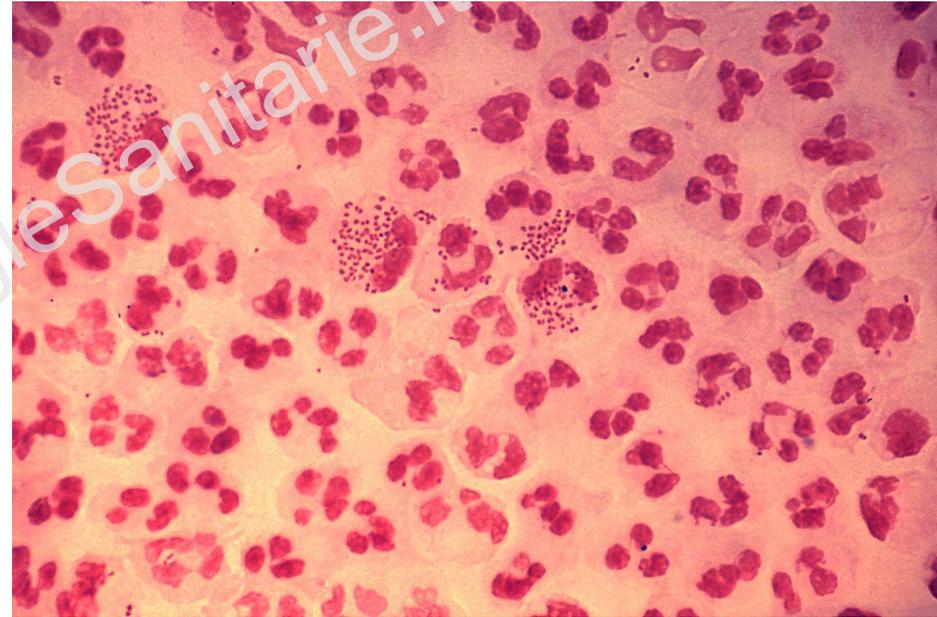
Contemporaneamente vengono avviate all'interno della cellula anche vie biochimiche che portano al “killling” ossigeno-dipendente come la produzione di perossido d'idrogeno che risulta molto tossico per la maggior parte dei batteri.

Uomo: fattori aspecifici

I detriti rilasciati dal fagocita servono anche a richiamare altre cellule analoghe dal sangue. I fagociti sono diversi e con appetiti diversi. I macrofagi sono i più lenti (anche le cellule dendritiche che vedremo in una [slide successiva](#)) e inglobano di tutto. Molto più veloci ed efficienti sono i [neutrofili](#) che completano l'operazione in appena 9 minuti.

Uomo: fattori aspecifici

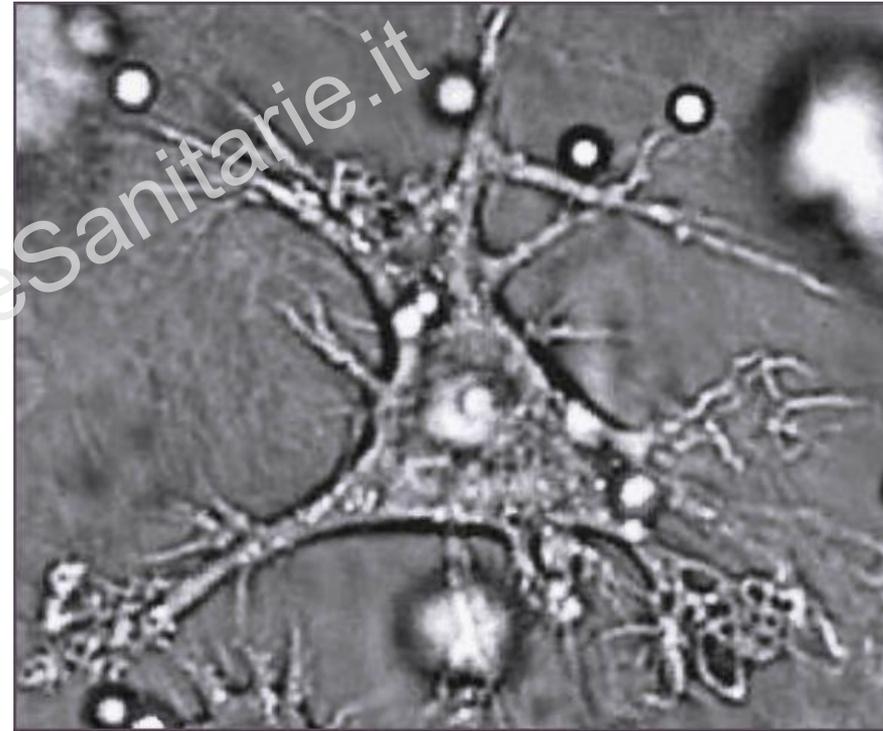
I macrofagi, quindi, non sono gli unici spazzini del nostro organismo. Sono in buona compagnia. Ecco di lato dei **neutrofili** che hanno fagocitato i cugini della *N. meningitidis* cioè *N. gonorrhoeae*. L'immagine serve anche per capire le diverse dimensioni. I neutrofili sono presenti nel sangue e nei tessuti. Hanno vita breve.



Uomo: fattori aspecifici

Altro fagocita presente nel rivestimento del naso e delle prime vie respiratorie dove è in continua perlustrazione è la **cellula dendritica** (nella foto).

N.B. Una volta preso contatto con l'invasore è in grado di migrare verso i tessuti linfoidei dove va ad interagire con linfociti B e T.



La nostra reazione: i fattori specifici

BioTechnologiesSanitarie.it

Uomo: fattori specifici

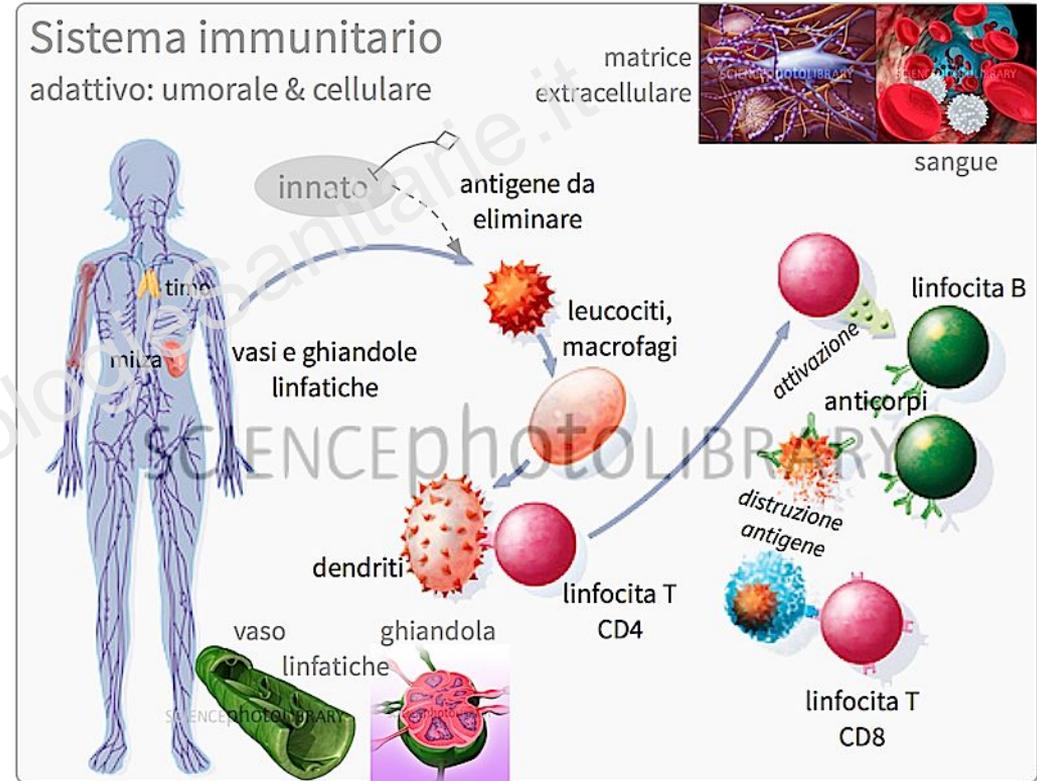
Il nostro organismo non reagisce solo con difese aspecifiche all'attacco di *N. meningitidis*.

In questo caso vengono attivati i **linfociti B** che dopo la maturazione nel midollo osseo vanno ad occupare i vari distretti periferici del sistema immunitario e che si occuperanno delle neisserie, alcune delle quali, nel frattempo, possono essere riuscite a sfuggire all'ambiente confinato delle mucose.

Innanzitutto i linfociti B hanno bisogno di essere attivati per produrre anticorpi specifici verso le neisserie.

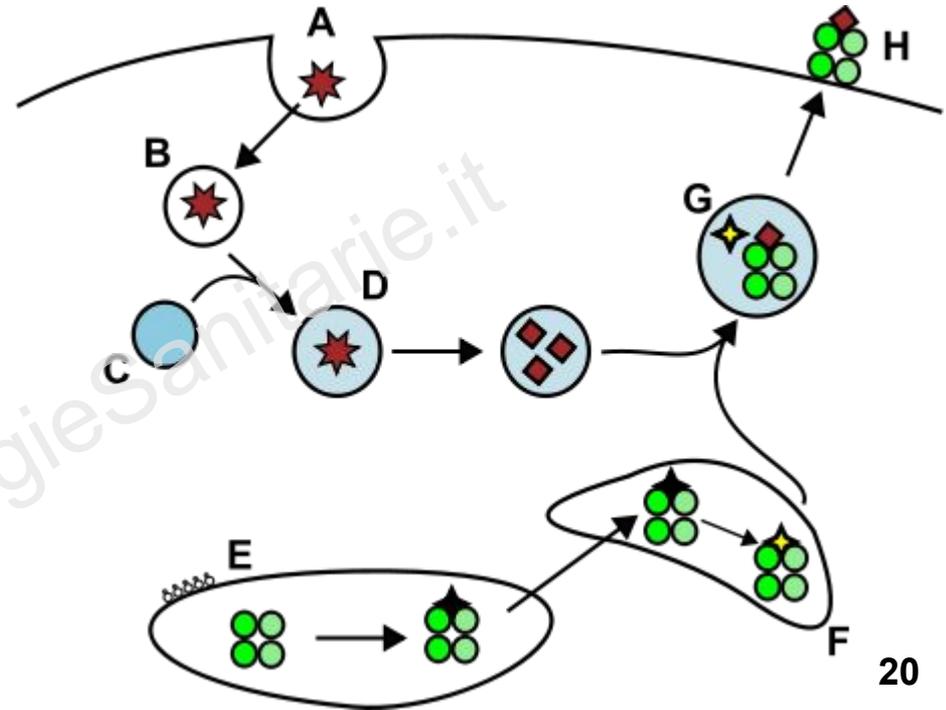
Uomo: fattori specifici

La fase di attivazione coinvolge principalmente le cellule dendritiche e i macrofagi nel nostro caso. Dopo aver inglobato il batterio questi fagociti riportano parte del materiale verso la superficie cellulare.



Uomo: fattori specifici

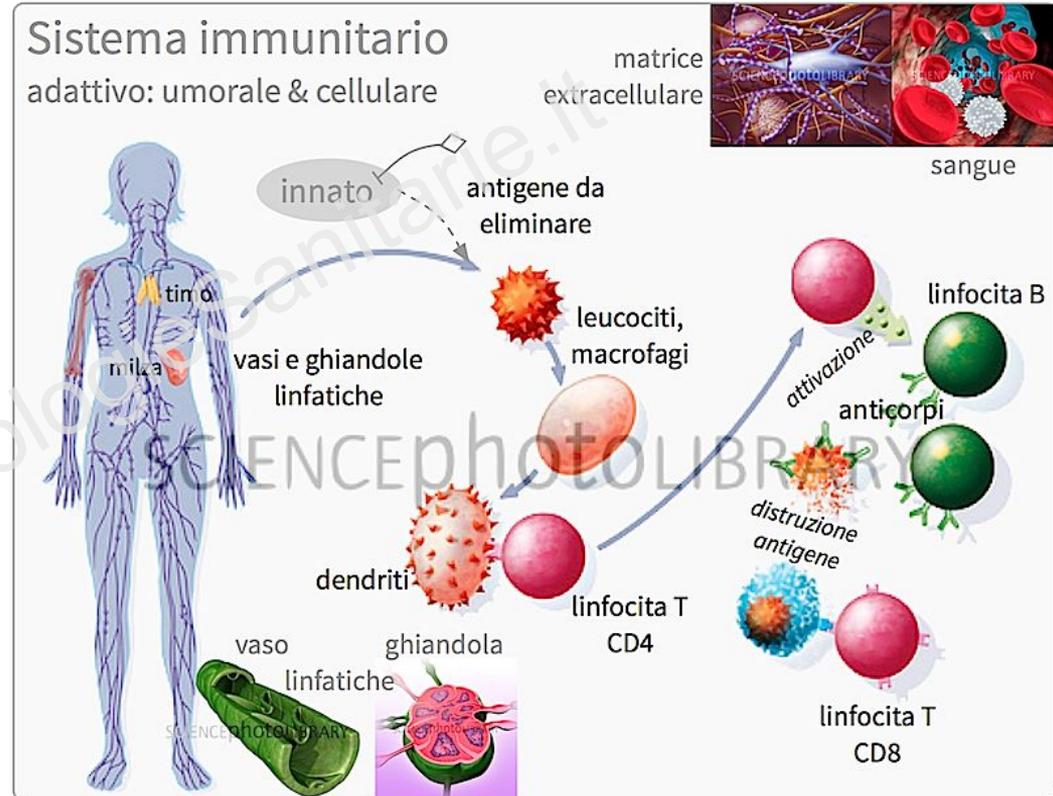
In altre parole, sono in grado di degradare gli antigeni (in genere proteine molte grosse) in peptidi (epitopi). Questi ultimi vengono legati alle glicoproteine del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e così sono in grado di essere presentati sulla superficie dei fagociti ai linfociti.



Legenda. A=proteina estranea B=endosoma C=lisosoma D=endolisosoma E=reticolo endoplasmatico F=app. del Golgi G=legame con MHC H=presentazione antigene all'esterno della membrana

Uomo: fattori specifici

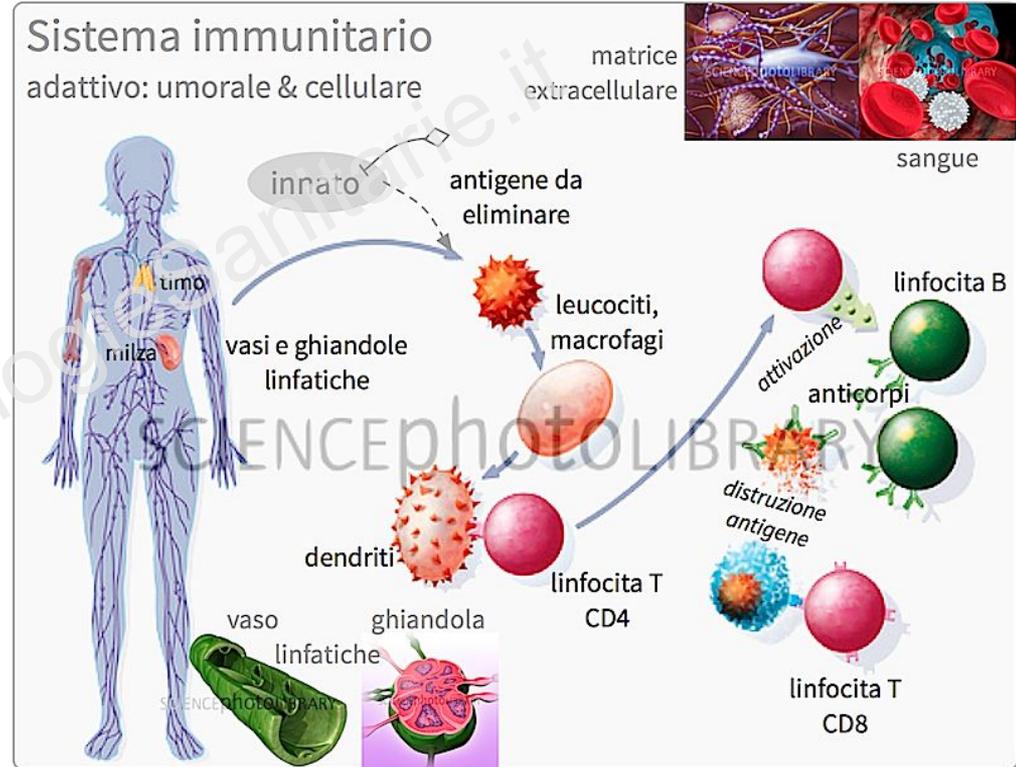
La fase precedente prende anche il nome di processazione dell'antigene. I macrofagi maturi non si spostano dalla sede della fagocitosi ma le cellule dendritiche raggiungono facilmente i linfonodi dove ci sono milioni di linfociti.



Uomo: fattori specifici

I linfociti T helper (CD4) riconoscono a questo punto l'antigene esposto sulle cellule dendritiche e si legano ad esso.

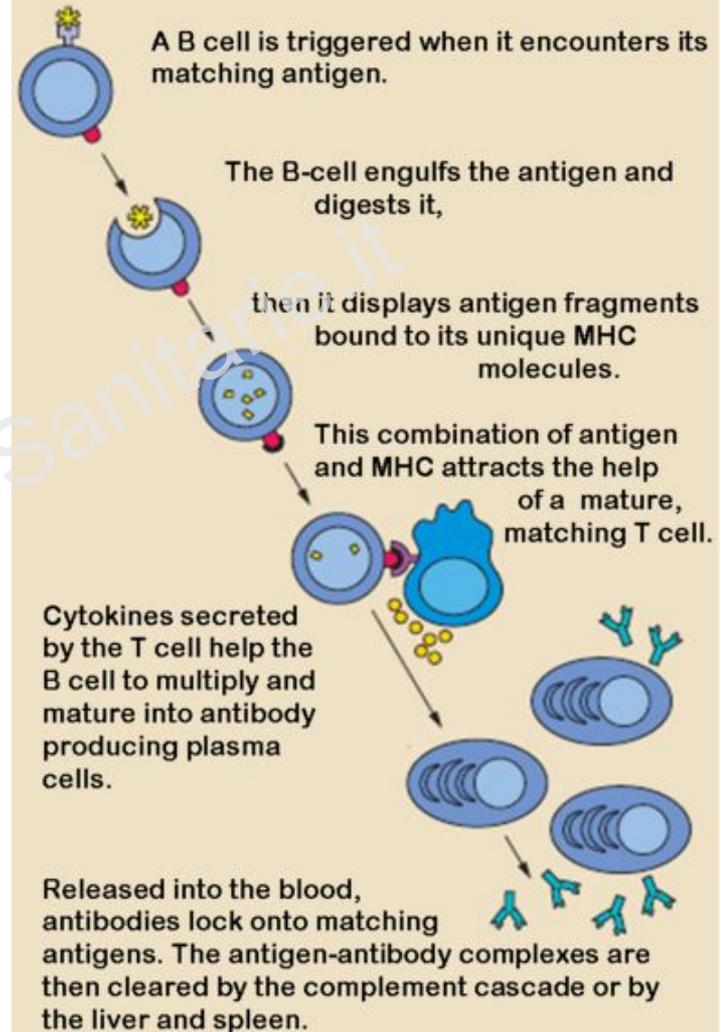
Il legame induce la cellula dendritica a produrre [citochine](#) IL-1 (interleuchina 1) che a loro volta attivano il linfocita T helper a produrre citochine IL-2.



Uomo: fattori specifici

A questo punto i linfociti T helper CD4 si moltiplicano.

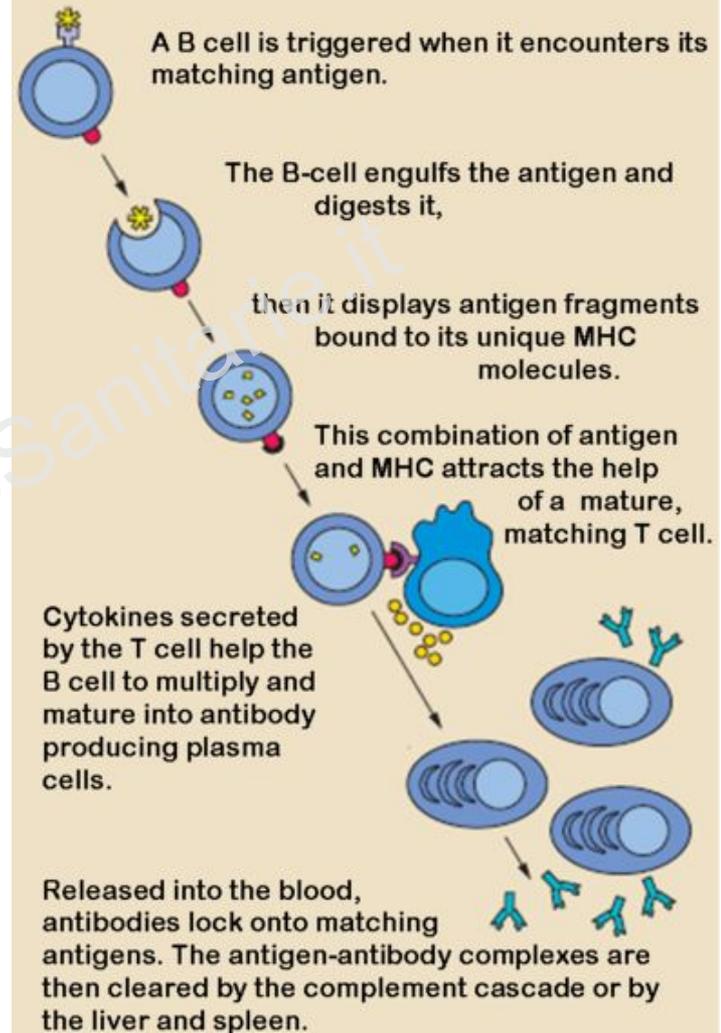
È necessario che anche i linfociti B intervengano nel processo. Quelli che presentano sulla loro superficie cellulare dei recettori specifici (immunoglobuline della classe M) per l'antigene processato incontrano anch'esse l'antigene.



Uomo: fattori specifici

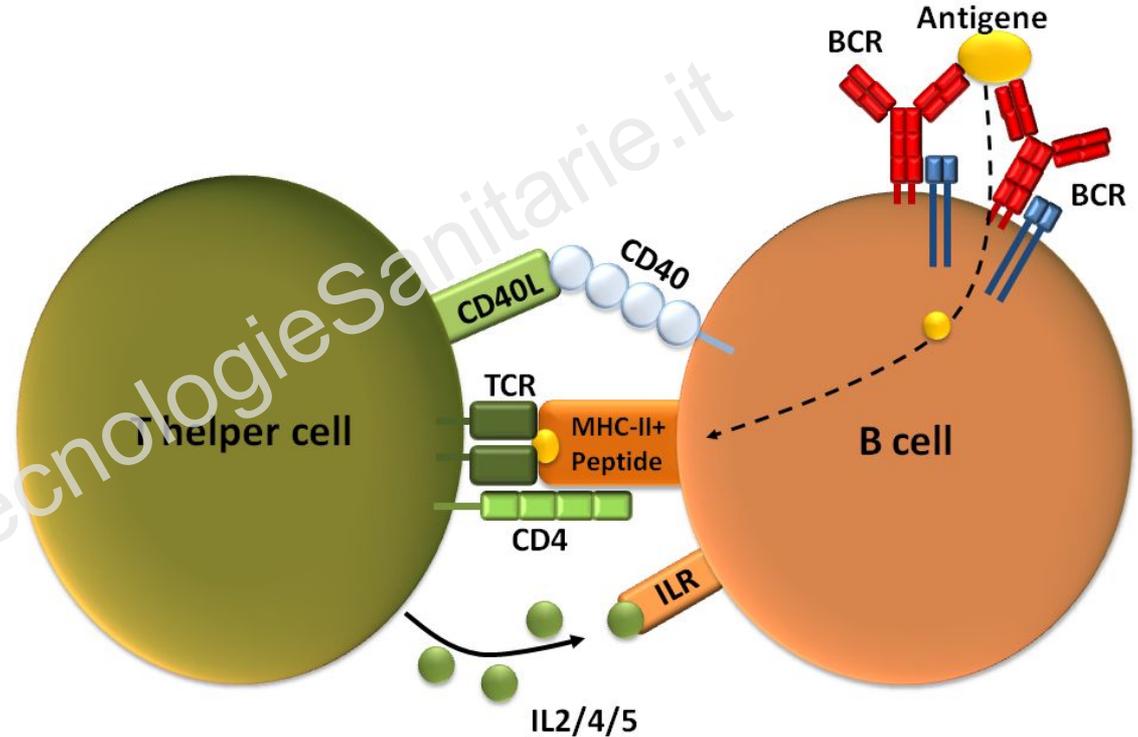
Si legano all'antigene, lo inglobano e lo processano esponendolo sulla loro superficie dopo averlo unito al complesso MHC. Operazione quindi analoga a quella precedente a carico dei fagociti.

A questo punto il linfocita T helper può legarsi a sua volta con il linfocita B e viene stimolato a produrre citochine.



Uomo: fattori specifici

Il disegno indica molto bene l'attivazione dei linfociti B, il conseguente riconoscimento dei T helper CD4 e la secrezione di citochine che trasmettono il segnale di differenziazione in plasmacellule

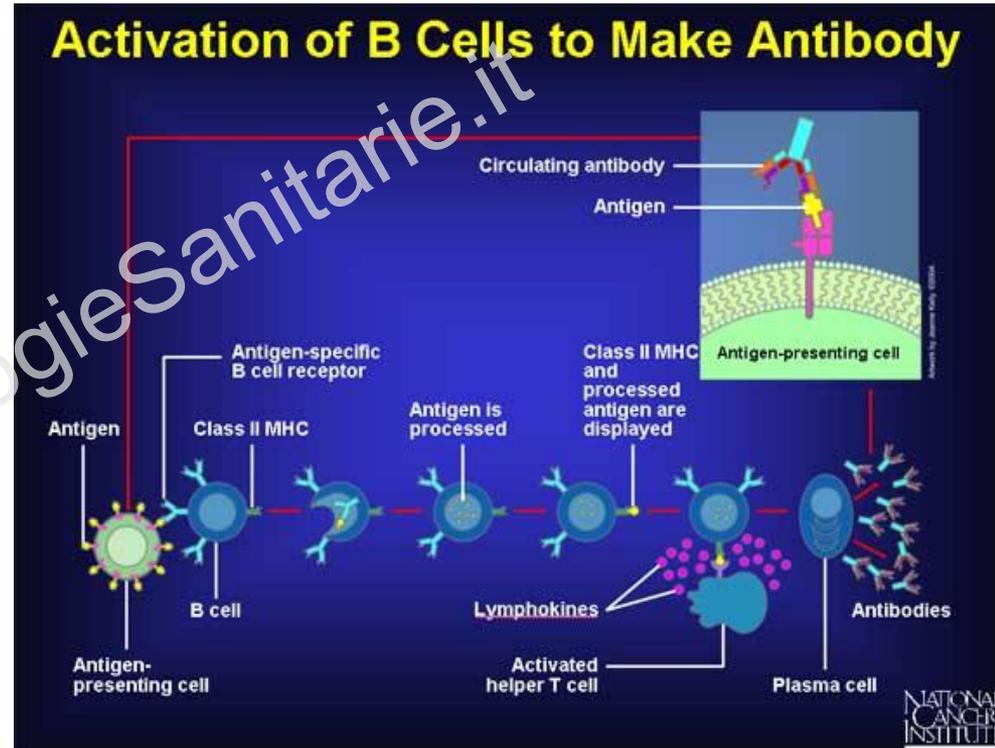


21a

Uomo: fattori specifici

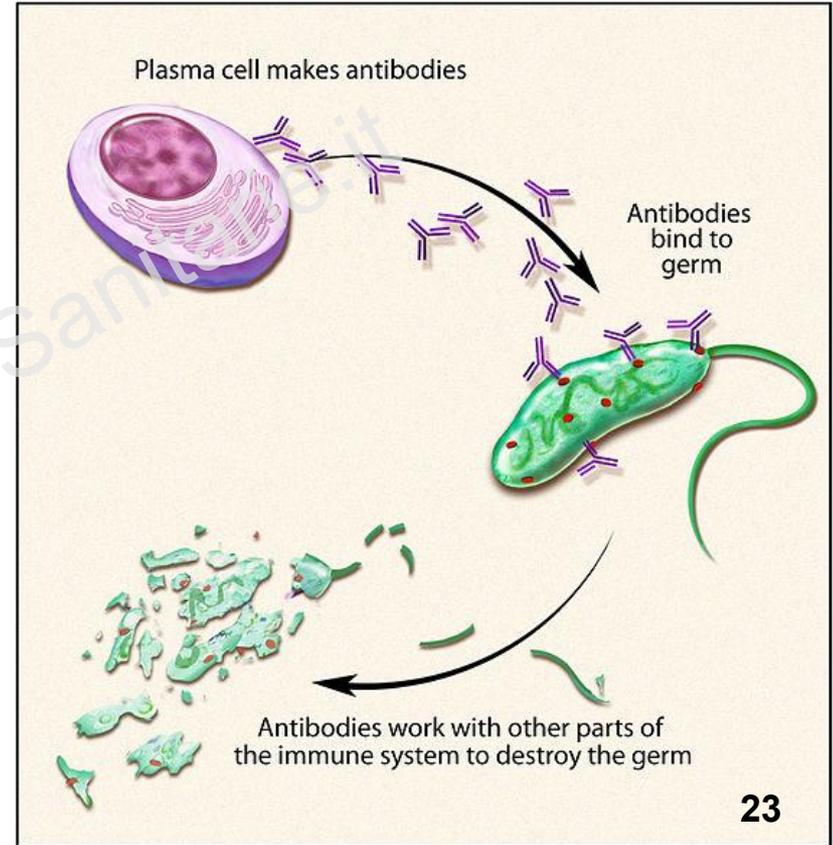
Le citochine attivano la moltiplicazione dei linfociti B che si trasformano in plasmacellule in grado di produrre anticorpi uguali a quelli presenti sulla cellula “originaria”.

Una parte dei linfociti B produce cellule della memoria.
Gli anticorpi vengono rilasciati.



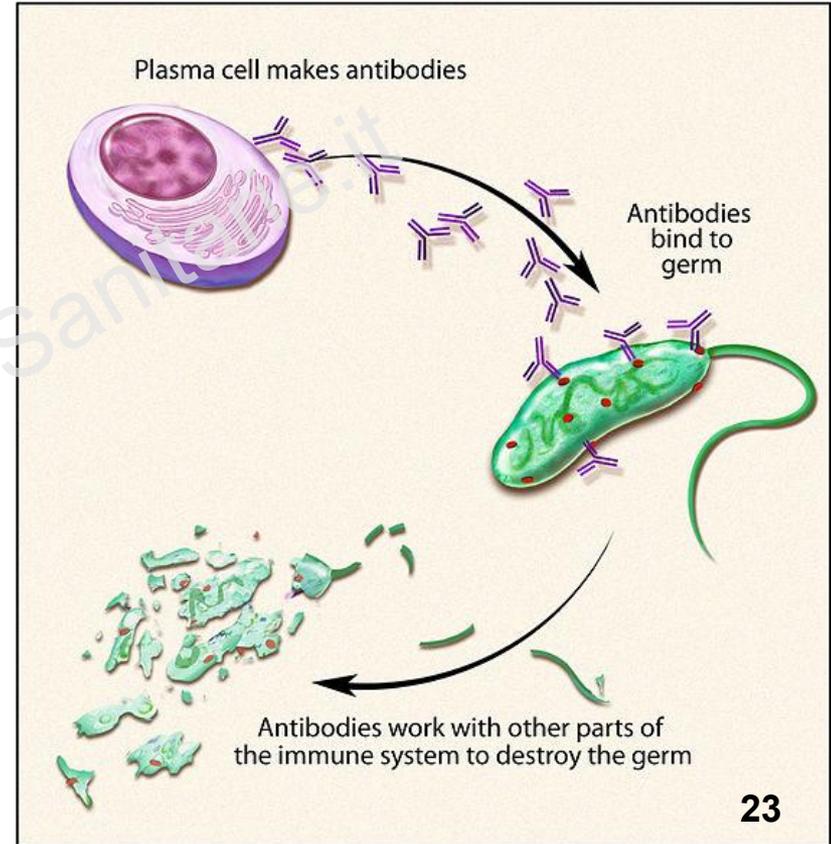
Uomo: fattori specifici

Ora gli anticorpi possono legarsi con un meccanismo chiave-serratura all'antigene presente sulla superficie del batterio invasore e immobilizzarlo. I legami però sono deboli. Si tratta o di legami a idrogeno o di forze di Van der Waals. Per questo motivo anticorpi e antigeni possono separarsi e ritrovare la propria individualità.



Uomo: fattori specifici

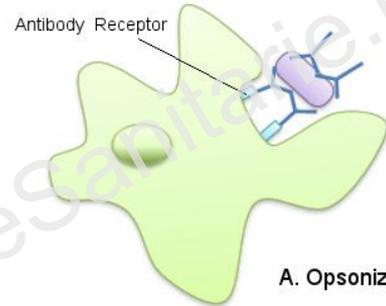
E allora a cosa serve il complesso antigene-anticorpo? A richiamare i sistemi effettori decisivi. Nel caso delle neisserie i sistemi effettori sono il sistema di proteine del complemento e/o cellule ad attività fagocitaria che hanno il compito di distruggerle definitivamente.



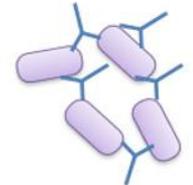
Uomo: fattori specifici

L'immagine ci mostra come gli anticorpi, una volta legati all'antigene, richiamano gli effettori.

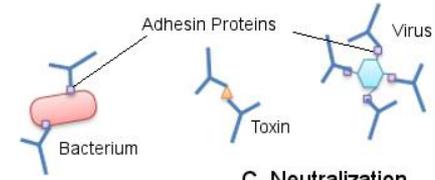
Nel nostro caso, all'inizio, ci interessa l'opsonizzazione (in alto a sinistra), l'agglutinazione (in alto a destra) e più che altro l'attivazione del complemento (in basso a destra).



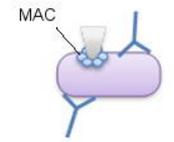
A. Opsonization



B. Agglutination



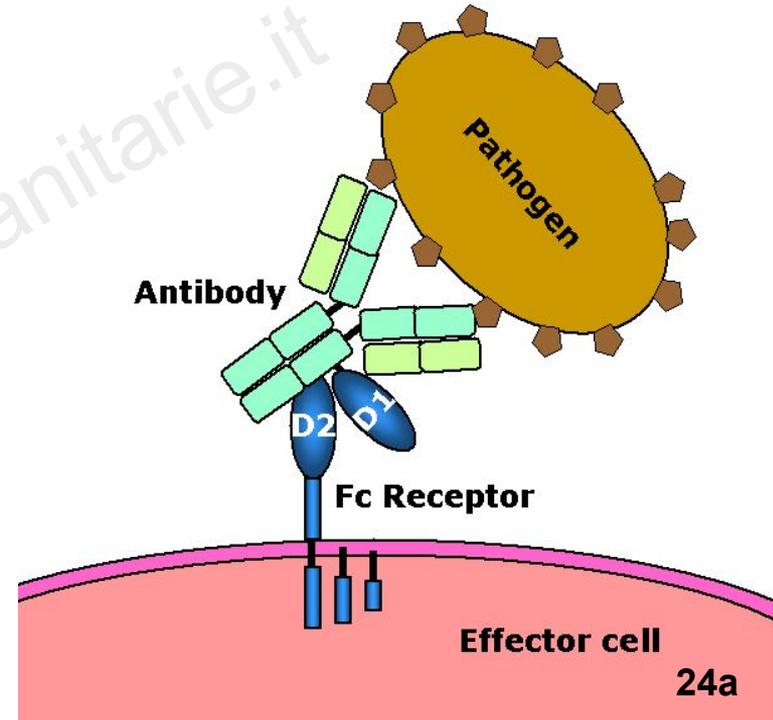
C. Neutralization



D. Activation of Complement

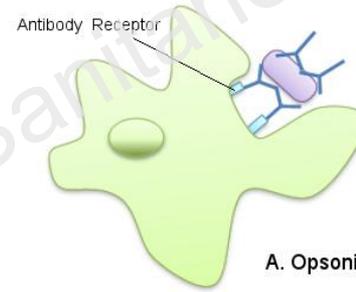
Uomo: fattori specifici

Opsonizzazione. Sono coinvolte le immunoglobuline G che compaiono dopo le immunoglobuline M. Esse legano l'antigene batterico mediante la porzione Fab. L'immunoglobulina, legata al suo patogeno, viene riconosciuta dai recettori di superficie del fagocita (granulocita neutrofilo, macrofago ...) specifici per la porzione Fc. Il legame innesca la fagocitosi.

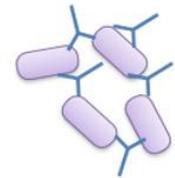


Uomo: fattori specifici

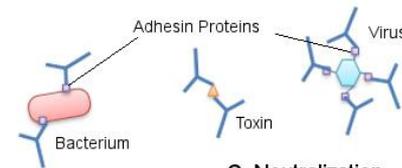
Agglutinazione. Gli anticorpi sono polivalenti e quindi ognuno di essi può legare contemporaneamente più antigeni. Se gli antigeni sono cellule batteriche come nel nostro caso questa proprietà forma aggregati cellulari che richiamano l'azione fagocitaria di cellule specifiche le quali riescono a lavorare in modo più efficace.



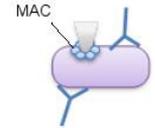
A. Opsonization



B. Agglutination



C. Neutralization



D. Activation of Complement

Uomo: fattori specifici

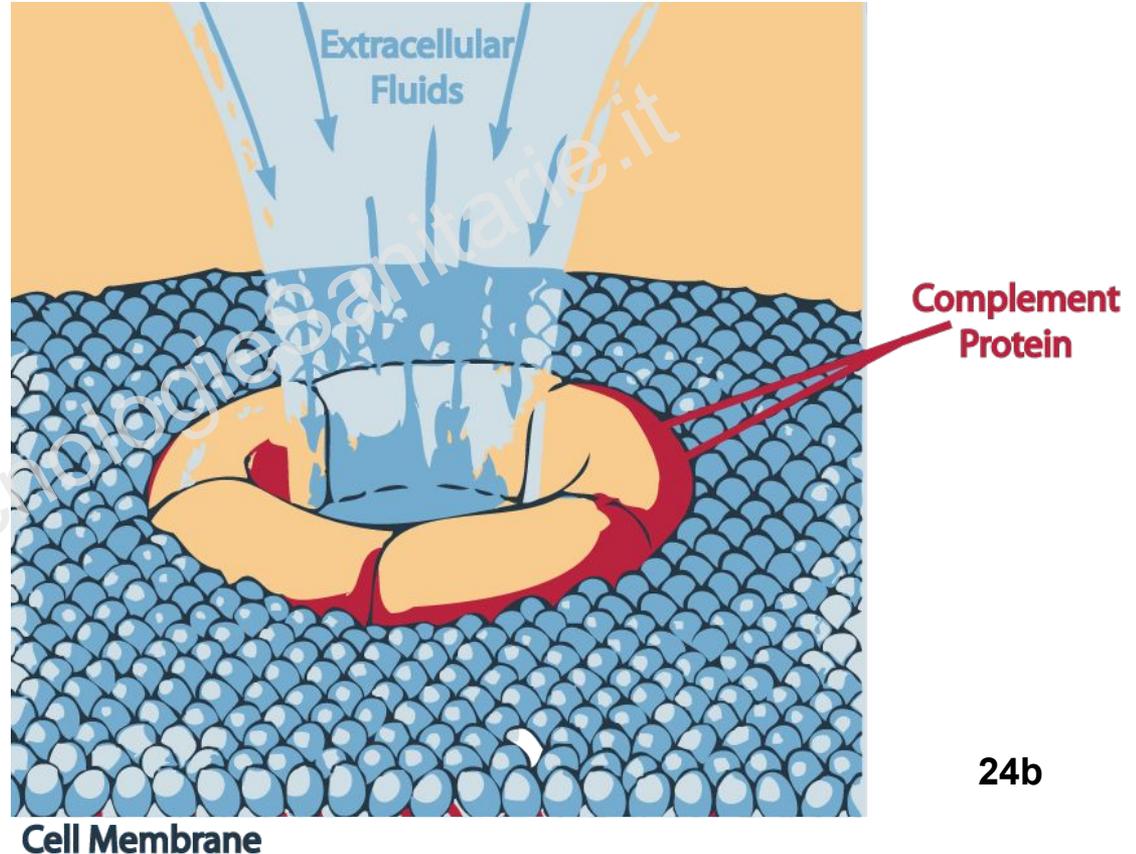
Il *sistema del complemento* è un insieme di una trentina di proteine liberamente circolanti nel sangue o legate alle membrane cellulari che, quando vengono attivate, fanno partire una sequenza di reazioni a cascata, essenziali nel sistema immunitario umorale.

La loro azione porta all'apertura di pori nella membrana cellulare del patogeno e quindi alla lisi dei batteri o di altri tipi di cellule in seguito alla distruzione osmotica delle cellule stesse.

Nella slide successiva un disegno dimostrativo.

Uomo: fattori specifici

Il disegno chiarisce il meccanismo di azione delle proteine del complemento. Il loro ruolo è aprire pori sulla superficie batterica distruggendo l'equilibrio osmotico



24b

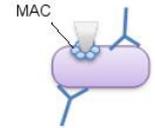
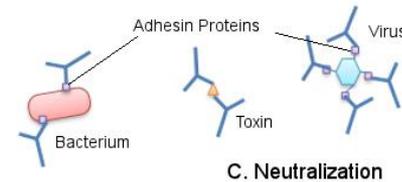
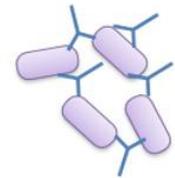
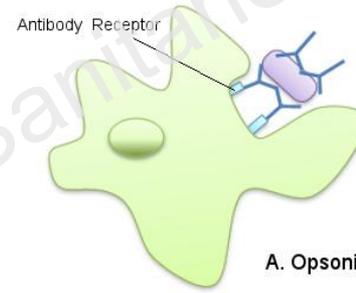
Uomo: fattori specifici

Tutto ciò che è stato spiegato nelle slide dedicate ai fattori specifici riguardano la **risposta umorale** che è specifica per gli antigeni liberi. In altre parole *batteri e tossine* che questi producono.

In tutto questo percorso non abbiamo ancora visto come il nostro organismo neutralizza l'endotossina del meningococco. La parola magica è proprio neutralizzazione.

Uomo: fattori specifici

La neutralizzazione avviene grazie all'azione di anticorpi specifici verso le tossine liberate dai meningococchi dopo la loro lisi. Gli anticorpi si legano al sito attivo di queste molecole e proteggono il nostro corpo dalla loro azione.



**STAPHYLOCOCCUS
AUREUS
VS
HOMO SAPIENS**

Conosciamo il nostro
avversario:
Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus

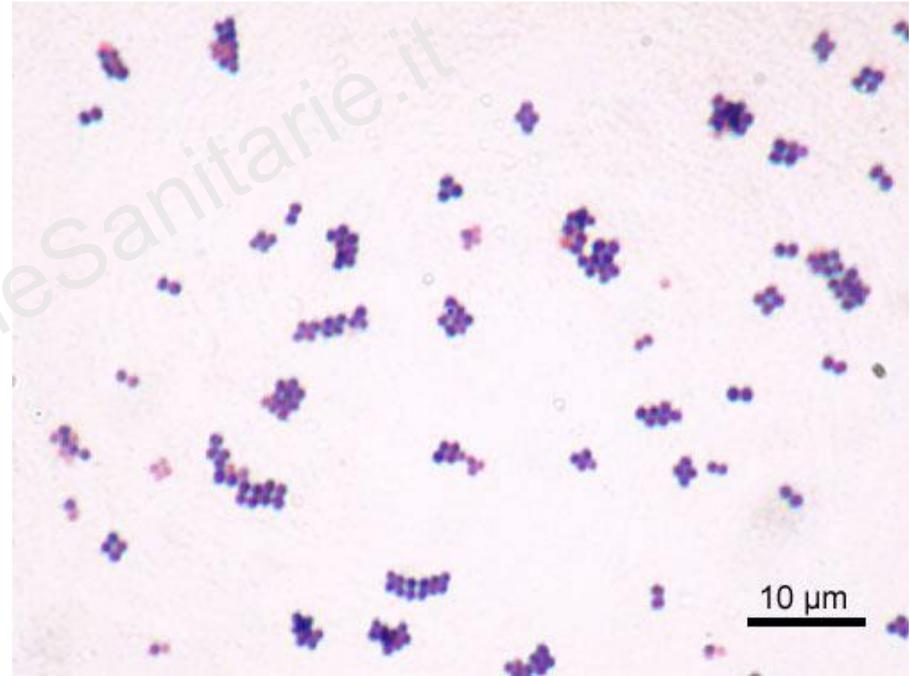
S. aureus è un batterio Gram-positivo asporigeno.

Aerobio e anaerobio facoltativo.

Si divide per scissione binaria ma non sempre le cellule riescono a separarsi completamente e appare in formazioni a grappolo.

È alofilo, cioè riesce a crescere anche in presenza di alte percentuali di sali.

Risulta positivo al test per la riduzione dei nitrati.



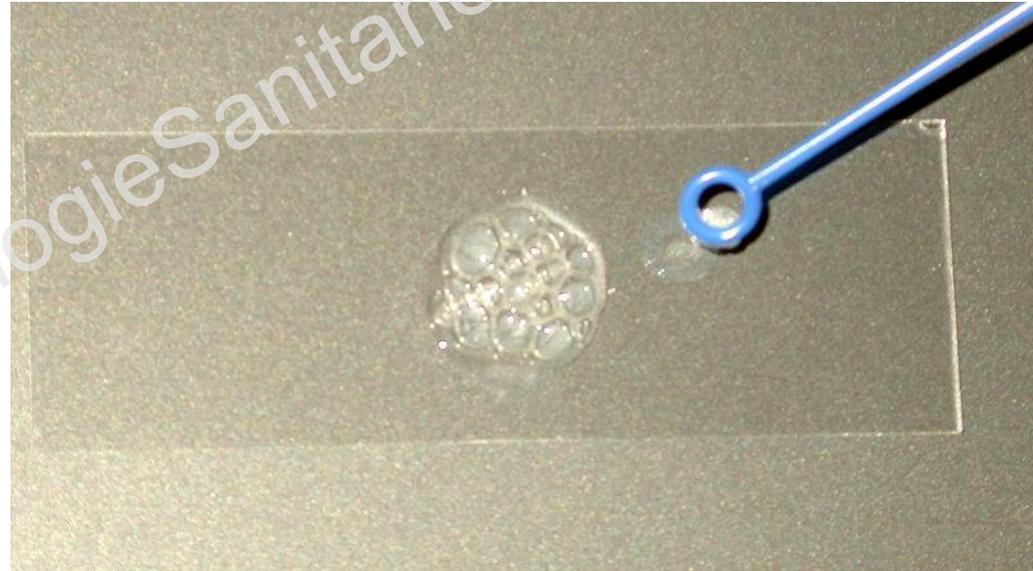
Staphylococcus aureus all microscopio.
Ingrandimento 1000x

Staphylococcus aureus

È anche positivo al test della catalasi.

Questo significa che è in grado di produrre l'enzima catalasi che converte il perossido d'idrogeno in acqua e ossigeno.

Questa caratteristica viene spesso usata per differenziarlo da enterococchi e streptococchi.



Test positivo della catalasi

Staphylococcus aureus

Non ha particolari esigenze colturali e quindi cresce bene e velocemente sui normali terreni di coltura dove dà vita a colonie dorate, come quelle visibili nella foto, per la produzione di un pigmento carotenoide (vedremo che è un fattore di virulenza). Può essere coltivato anche in agar sangue dove può dare emolisi.



Staphylococcus aureus con le sue caratteristiche colonie dorate in comune terreno di coltura

Staphylococcus aureus

Vive comunemente sulla pelle, nel naso, nella faringe e negli ultimi tratti dell'apparato genitale femminile. Non sempre è patogeno. Quando lo è diventa responsabile di infezioni suppurative acute della pelle, dell'apparato scheletrico e respiratorio, dell'apparato urinario e del sistema nervoso centrale. La sua pericolosità è legata all'aumento di ceppi resistenti agli antibiotici.



Ascesso di 5 giorni dovuto ad un ceppo di *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA)

Staphylococcus aureus

La gravità delle infezioni dipende da molti fattori e può andare dall'ascesso cutaneo alla sinusite, dalla polmonite alla meningite, dalla osteomielite alla endocardite ...

In alcuni casi è responsabile di gravi sepsi successive ad interventi chirurgici. Ogni anno, negli USA, sono circa 500,000 i pazienti che contraggono un'infezione da stafilococco durante un ricovero ospedaliero.

Può essere veicolato anche dagli alimenti causando tossinfezioni alimentari che spesso si risolvono spontaneamente.

Conosciamo il nostro
avversario:
i fattori di virulenza di
Staphylococcus aureus

Fattori di virulenza

Osserviamo bene il nostro nemico e cosa sa fare!

Eccolo immortalato mentre circonda un neutrofilo morto.



Fattori di virulenza

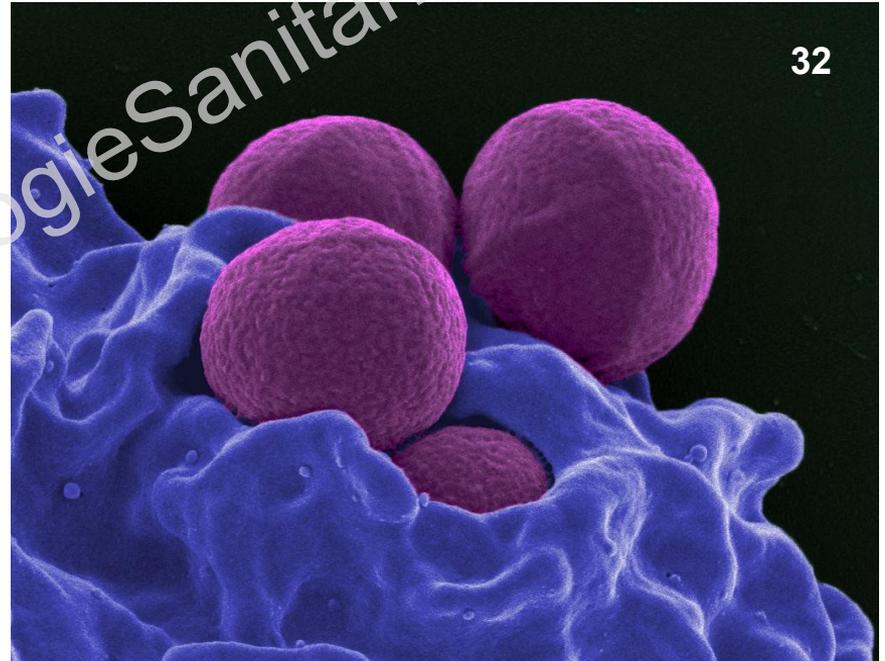
Questi invece sono stafilococchi noti con l'acronimo MRSA per essere resistenti ad un antibiotico, la meticillina. Sono responsabili di molte sepsi ospedaliere



Fattori di virulenza



Non sempre comunque gli stafilococchi MRSA hanno la meglio. Le immagini ci mostrano neutrofilo umani in azione



Fattori di virulenza

Due individui di *S. aureus* con la loro grande capsula che contrasta l'azione immunitaria dell'ospite, in questo caso una vacca affetta da mastite.



Fattori di virulenza

Nel caso di *S. aureus* il **contagio** può avvenire con diverse modalità.

Per esempio *per contatto* con il pus di una ferita infetta e ancora per contatto diretto attraverso l'epidermide, Oppure toccando oggetti contaminati.

Di particolare gravità possono essere le infezioni contratte in seguito ad *interventi chirurgici* per sostituzione di valvole cardiache (endocarditi) o di articolazioni. Sempre in ambito ospedaliero la contaminazione può avvenire *tramite il sangue* perché lo *S. aureus* tende a formare dei film nei cateteri. Più profondamente riesce ad invadere l'organismo umano, tanti maggiori danni può causare.

Ricordiamo anche la *trasmissione oro-fecale* o *attraverso l'aria* per l'emissione di goccioline di Flügge.

La **penetrazione** più frequente è attraverso la cute e le mucose.

Fattori di virulenza

Ora cerchiamo di capire quali sono i fattori di virulenza che ovviamente intervengono in tempi diversi.

- ❑ La sua *capsula polisaccaridica ha azione antifagocitaria*
- ❑ La *proteina A* presente nella parete cellulare è in grado di legarsi alla porzione Fc di alcune immunoglobuline e inibire la fagocitosi
- ❑ Alcune proteine presenti sulla superficie possono interagire con proteine umane come il fibrinogeno (glicoproteina presente nel sangue umano e precursore della fibrina, essenziale per il processo di coagulazione del sangue) e il plaminogeno (precursore della plasmina, importante enzima che degrada molte proteine del plasma sanguigno, per esempio la fibrina dei trombi)

Fattori di virulenza

Il batterio infatti produce l'enzima ***coagulasi*** che coagula il plasma perché trasforma il fibrinogeno in fibrina; i coaguli rivestono il batterio e questo processo potrebbe avere azione antifagocitaria e soprattutto nascondere il batterio nelle prime fasi dell'infezione.

Inoltre produce la ***stafilochinasi o fibrinolisisina*** che attiva il plasminogeno trasformandolo in plasmina. Un ottimo strumento per aprirsi la via attraverso ostruzioni meccaniche (per esempio coaguli nei capillari). La fibrinolisisina è molto utile anche in un secondo tempo quando è necessario sbarazzarsi del coagulo che lo riveste.

Fattori di virulenza

Proseguiamo l'elenco degli enzimi

- ❑ L'*enzima ialuronidasi* potrebbe aumentare la sua capacità di diffusione perché degrada l'acido ialuronico ben presente nei tessuti connettivi, epiteliali e nervosi sotto forma di ialuronati.
- ❑ Tra gli altri enzimi prodotti ricordiamo la *desossiribonucleasi* che degrada il DNA e le *lipasi* per digerire i lipidi. Infatti i lipidi acidificano la pelle e aumentano le difese aspecifiche della cute. Grazie alle lipasi *S. aureus* riesce a colonizzare alcune aree della cute come le aree sebacee.
- ❑ Infine dobbiamo ricordare la *catalasi* che converte il perossido di idrogeno in acqua e ossigeno e impedisce quindi il killing dei granulociti neutrofili.

Fattori di virulenza

Passiamo ora alle [tossine](#). Ricordo che *S. aureus* è un batterio Gram-positivo e che quindi produce tossine proteiche extracellulari.

- ❑ ***Citolisine*** ed ***emolisina α*** sono tipiche delle infezioni suppurative. Le prime sono ad azione litica sulle cellule. La seconda è specifica dei globuli rossi ma viene sfruttata soprattutto per il riconoscimento diagnostico in laboratorio in quanto produce un alone chiaro intorno alle colonie se si semina il batterio in agar sangue (come si vede nell'immagine).



Fattori di virulenza

- ❑ ***Esfoliatina A e B.*** Questa tossina distrugge i desmosomi e provoca la “sindrome della cute ustionata da stafilococco” caratterizzata dalla esfoliazione della pelle.
- ❑ ***Enterotossina.*** Viene prodotta nelle intossicazioni alimentari quando il batterio è veicolato da cibi in cui ha trovato l’ambiente adatto per moltiplicarsi attivamente. Non è prodotta da tutti i ceppi in quanto è necessaria la presenza di un fago che deve essere integrato con il cromosoma batterico.
- ❑ ***Tossina dello shock tossico,*** detta anche superantigene perché provoca una risposta immunitaria molto forte, con necrosi e coagulazione intravasale disseminata. La mortalità è molto elevata.

La nostra reazione: i fattori aspecifici e specifici

Uomo: fattori aspecifici e specifici

Bene. E come rispondiamo noi uomini a questo attacco plurimo? Esattamente con le stesse misure che abbiamo già visto per *N. meningitidis*.

Con una ***difesa aspecifica*** in cui i punti di forza sono le barriere fisiche (cute e mucosa), le barriere chimiche (in questo caso qualche risorsa in più arriva dal lisozima che provoca la lisi del peptidoglicano), le barriere biologiche con la fagocitosi, l'infiammazione e la febbre (ambedue sono da vedere come strategie difensive).

Le ***difese specifiche*** ancora una volta sono di tipo umorale perché l'antigene è un batterio con le sue tossine.

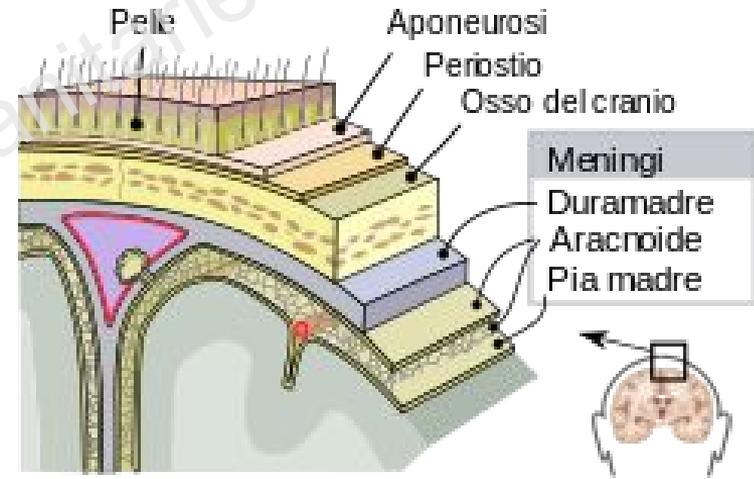
CHE COS'È LA MENINGITE?

La meningite

La meningite colpisce il sistema nervoso centrale. È di origine infettiva, generalmente, e causa l'infiammazione delle meningi, le membrane che rivestono l'encefalo e il midollo spinale.

La meningite è la forma più frequente di malattia batterica invasiva (Mib) insieme alla sepsi.

Le Mib si verificano quando i batteri raggiungono distretti del corpo normalmente sterili come in questo caso.



1m

La meningite

Spesso meningite e sepsi si sovrappongono. È il caso di questa neonata di 4 mesi con cancrena alle mani e agli arti inferiori dovuta a meningococcemia seguita a meningite da [meningococco](#).



La meningite

Ancor più tragico il caso di questa neonata: CHARLOTTE CLEVERLEY-BISMAN.

A causa della cancrena i medici furono costretti ad amputarle gli arti.

La bambina è sopravvissuta ma è diventata un simbolo in Nuova Zelanda. Il suo caso ha avviato la campagna di vaccinazione contro la meningite meningococcica.



La meningite

La meningite è quindi la forma più frequente di malattie batteriche invasive.

I batteri che la causano più frequentemente sono:

- ❖ [Neisseria meningitidis](#) (meningococco)
- ❖ *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco)
- ❖ *Haemophilus influenzae* (emofilo)

In realtà esistono anche altri batteri che la possono provocare ma non sono coinvolti in episodi di sepsi (*E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*).

La meningite

Esistono anche altri microbi responsabili di casi di meningite: funghi e virus. I virus sono gli agenti infettivi che più frequentemente causano la meningite, detta asettica perché non si può dimostrare la presenza di batteri. Tra i più noti l'Herpes virus di tipo 2, il varicella zoster, gli enterovirus, il virus HIV, il virus della parotite ...

Si parla di meningite fungina molto raramente, per lo più negli individui con il sistema immunitario deficitario. Per esempio in chi è allo stadio terminale dell'AIDS o in chi ha subito un trapianto d'organo. In questi casi il principale agente è il *Cryptococcus neoformans* (meningite criptococcica)

La meningite

Quando nel liquido cerebrospinale si trovano un certo numero di eosinofilia si può sospettare una causa parassitaria. Si va allora alla ricerca del *Toxoplasma gondii*, del *Trypanosoma brucei* o dello *Schistosoma*.

Non vanno dimenticate anche le cause non infettive. Le meningi possono essere coinvolte in processi neoplastici. Ma anche l'assunzione di antibiotici o immunoglobuline può avere effetti collaterali di questo tipo.

CHE COS'È UN ANTIGENE?

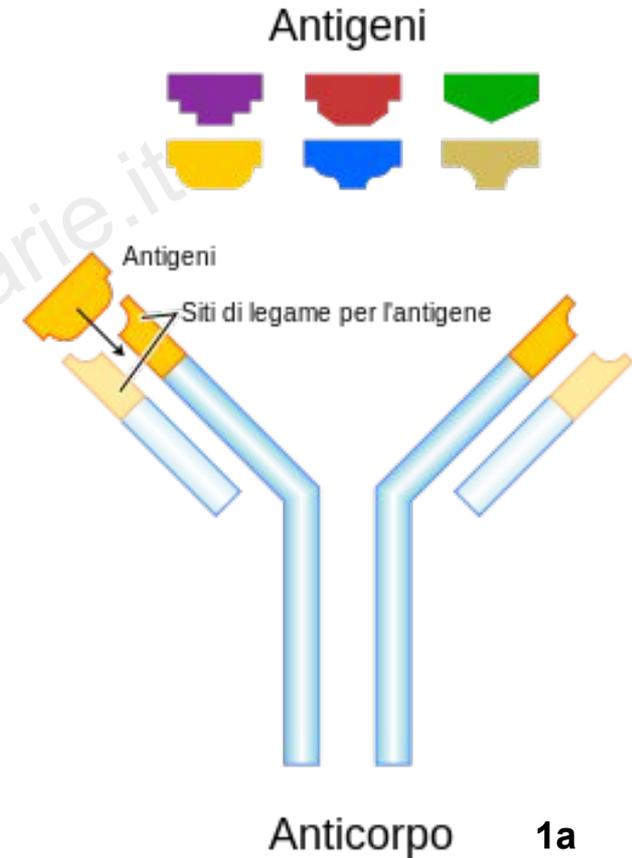
BioTecnologieSanitarie.it

Antigene

Un **antigene** è in genere una sostanza considerata estranea (non self) da un sistema complesso e interattivo di molecole e cellule chiamato sistema immunitario.

Un antigene è completo quando gode di due proprietà:

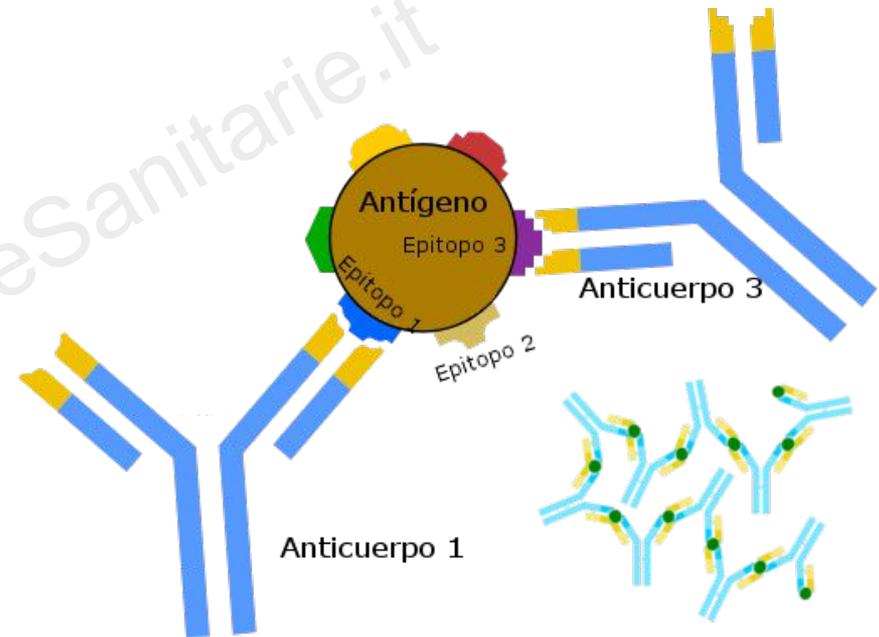
- ★ *è capace di indurre una risposta immunitaria da parte dell'organismo ospite (immunogenicità);*
- ★ *si lega in modo specifico con gli anticorpi o con recettori presenti nelle cellule del sistema APC (Antigen Processing Cell) (antigenicità)*



Antigene

Nel caso in cui gli antigeni siano solo in grado di legarsi a molecole o cellule del sistema immunitario ma non stimolano la risposta immunitaria sono incompleti (*apteni*). Quando si combinano con cellule o macromolecole (carrier) lo diventano.

Altra caratteristica. Non è detto che tutto l'antigene si leghi all'anticorpo. In genere è solo una piccola parte a farlo (*epitopo o determinante antigenico*)



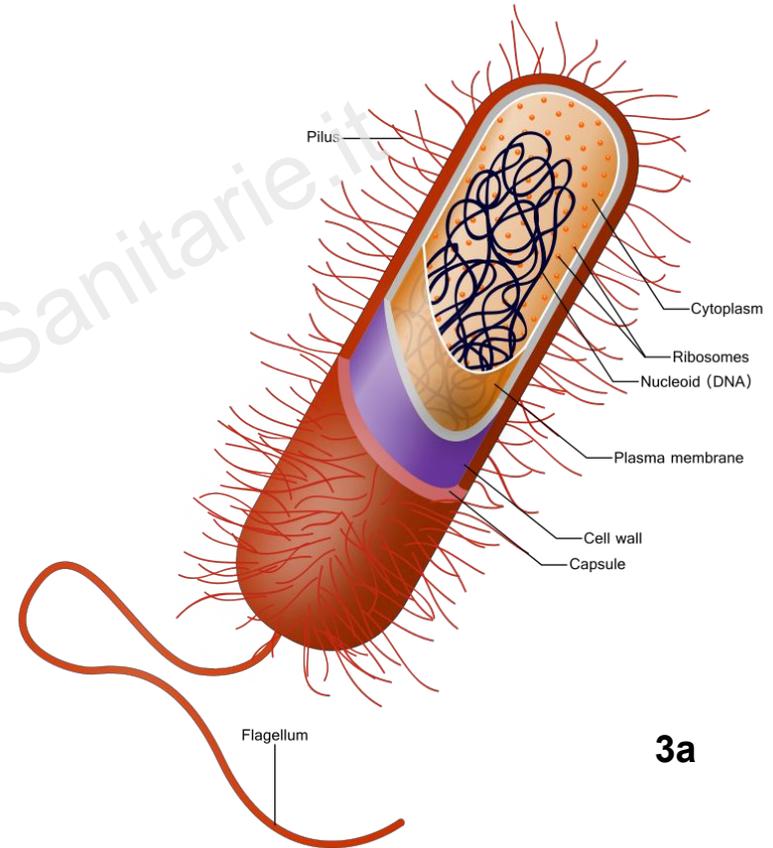
2a

Antigene

La maggioranza degli antigeni è costituita da proteine o polisaccaridi.

Nei batteri li troviamo nelle fimbrie o pili, nei flagelli, nella capsula, nella parete.

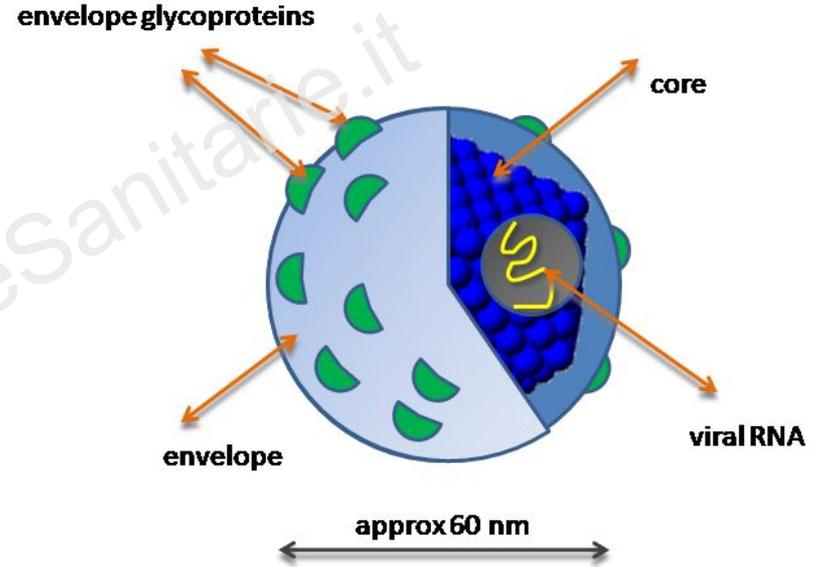
Le stesse tossine sono antigeni anche se le tossine proteiche hanno un potere antigenico maggiore rispetto alle endotossine.



Antigene

I **virus** hanno una struttura molto semplice.

La loro attività antigenica è localizzata principalmente nelle proteine del capside e dell'envelope quando è presente. Anche nelle glicoproteine.



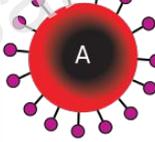
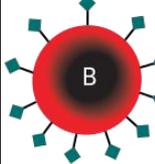
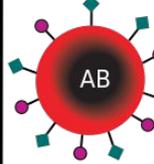
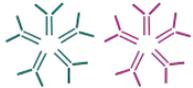
Structure of Hepatitis C Virus

4a

Antigene

Altri antigeni li possiamo trovare sulle membrane di cellule degli organi trapiantati.

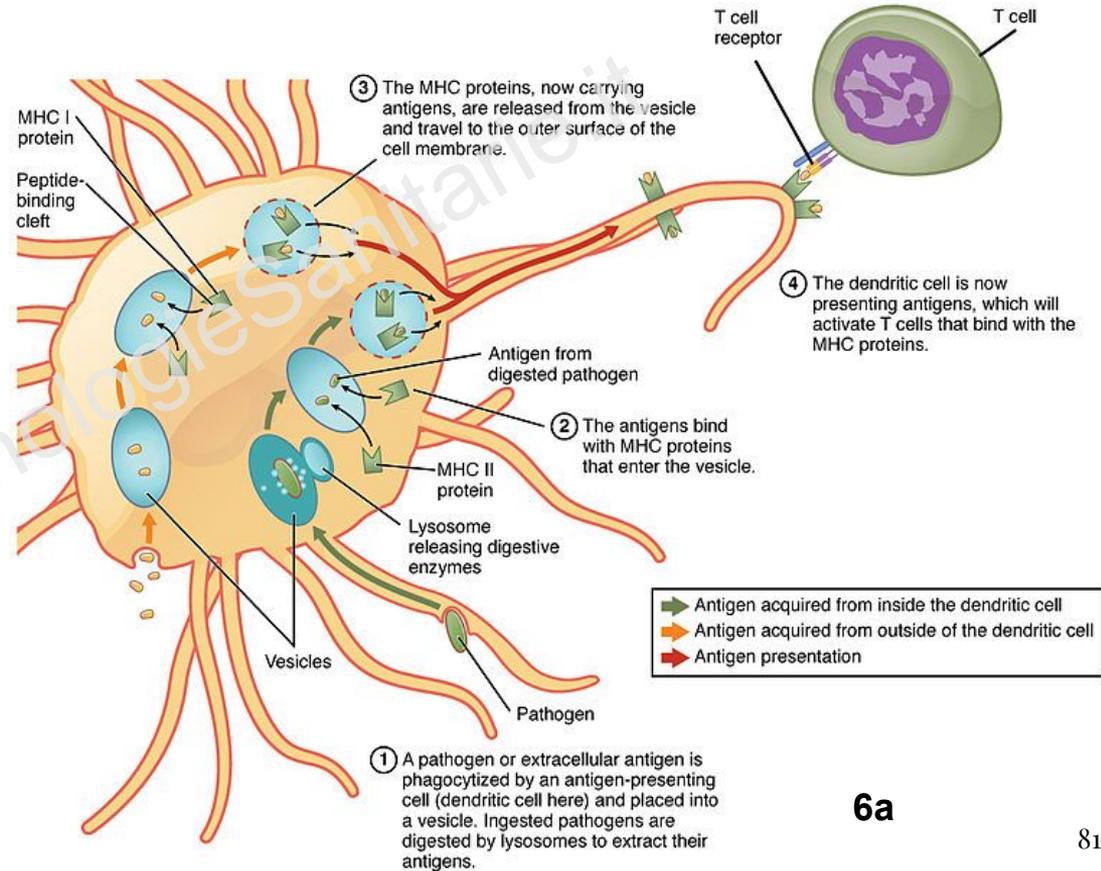
Un altro esempio sono gli antigeni distribuiti sulla superficie dei globuli rossi che determinano i gruppi sanguigni.

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo O
Tipi di GLOBULI ROSSI				
Anticorpi presenti	 Anti-B	 Anti-A	Nessuno	 Anti-A e Anti-B
Antigeni presenti	 A	 B	 A e B	Nessuno

5a

Antigene

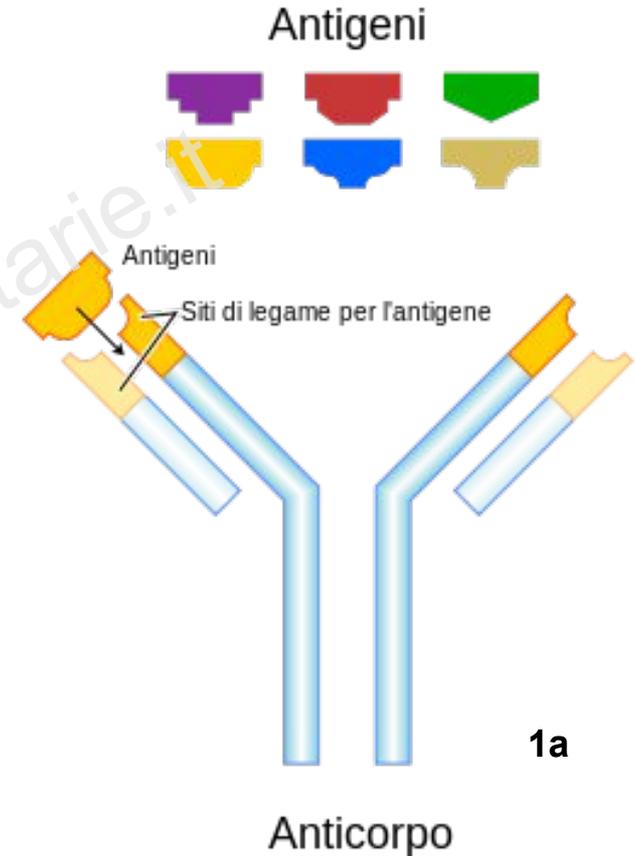
Nel testo è stato citato il **sistema APC**, insieme di cellule adibite alla processazione e presentazione dell'antigene. Tra di esse ci sono: i macrofagi, le cellule dendritiche e i linfociti B. L'immagine mostra come una cellula dendritica processa l'antigene che può penetrarvi con modalità diverse



CHE COS'È UN ANTICORPO?

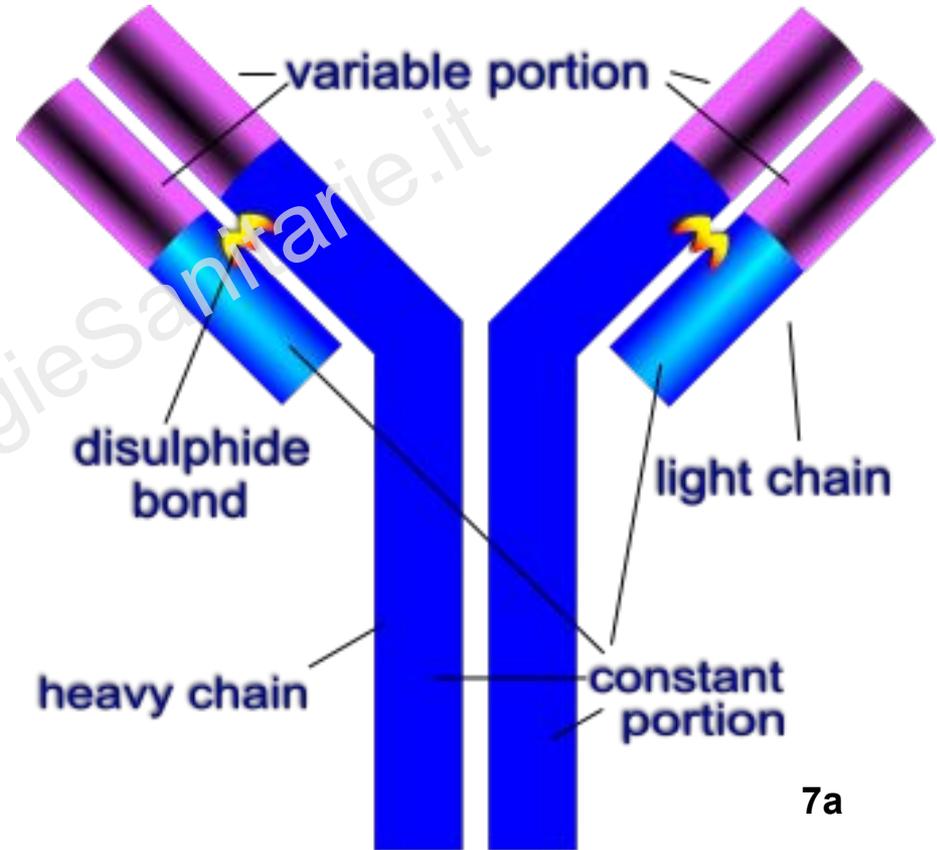
Gli anticorpi

Un **anticorpo** è una *proteina con struttura quaternaria*. Ha una caratteristica forma a y. Gli anticorpi sono prodotti dalla plasmacellule, forme attivate di linfociti B, e hanno il compito di neutralizzare microbi o strutture non-self riconoscendo ogni determinante antigenico e legandolo con un meccanismo chiave-serratura.



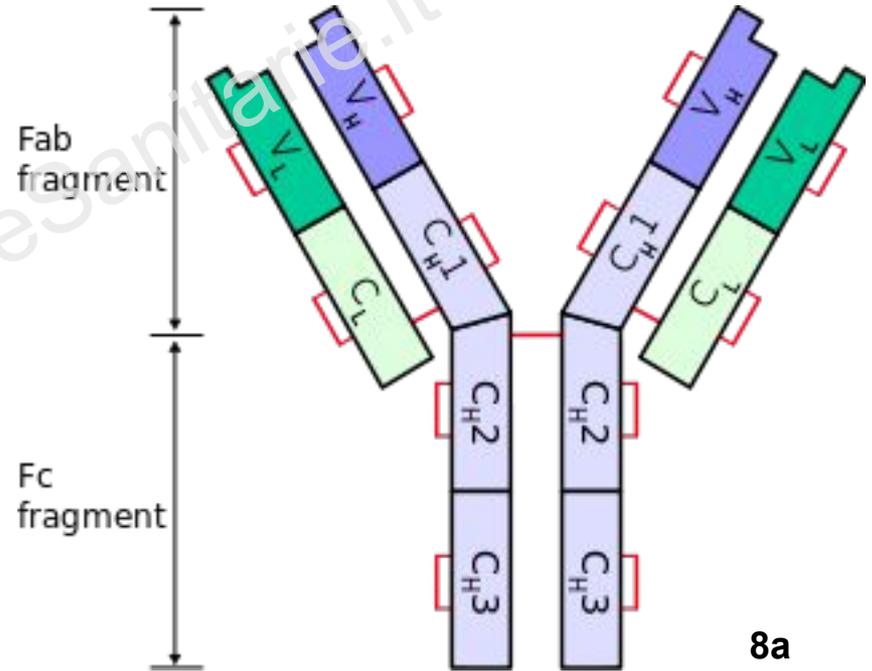
Gli anticorpi

Ogni anticorpo è simmetrico e formato da 4 catene, due leggere e due pesanti. Le catene sono legate tra di loro, covalentemente, da ponti disolfuro la cui posizione è variabile a seconda degli anticorpi.



Gli anticorpi

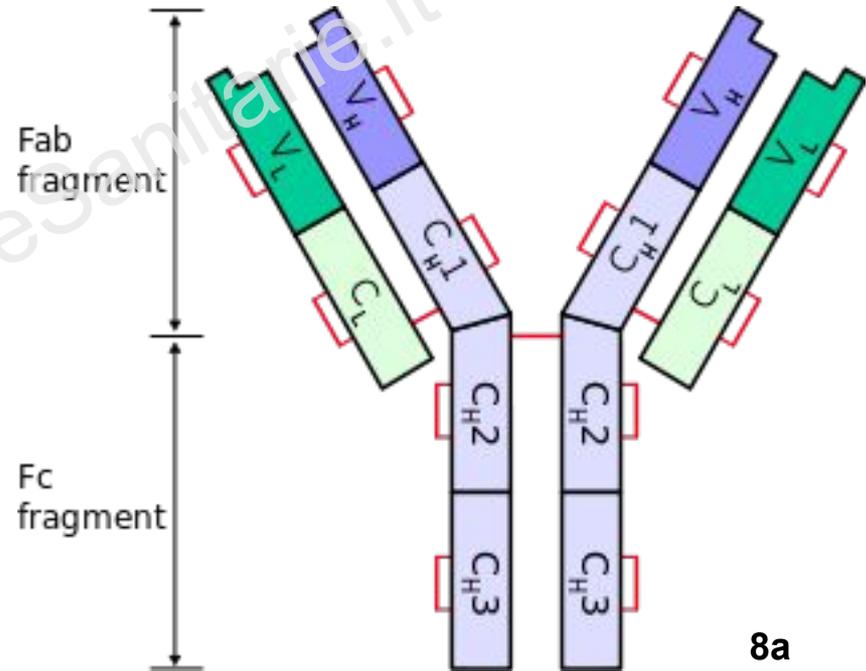
Ogni catena, pesante o leggera che sia, è formata da una regione variabile (V) amminoterminale e da una regione costante (C) carbossiterminale. Le regioni variabili della catena pesante (VH) e della catena leggera (VL) formano il sito di legame per l'antigene.



Gli anticorpi

Le estremità delle catene leggere e pesanti sono anche dette **Fab** (*Fragment antigen binding*).

Mentre le estremità opposte sono dette **Fc** (*Frammento cristallizzabile*) e sono quelle che intervengono nei confronti di reali sistemi effettori.



Gli anticorpi

In questa tabella vengono riassunte le principali caratteristiche delle cinque classi di immunoglobuline.

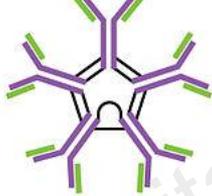
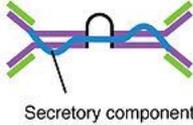
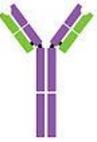
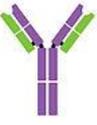
Le **IgM** sono le prime ad essere formate in caso di una infezione e le troviamo solo nel sangue. Sono, insieme, alle **IgD** i recettori di membrana dei linfociti B.

Vengono rapidamente rimpiazzate dalle **IgG**.

Le **IgG** sono presenti nel sangue e negli altri liquidi biologici.

Le **IgA** sono anche dette secretorie e si ritrovano nei secreti delle ghiandole esocrine (latte, saliva, muco, lacrime).

Le **IgE** sono anche dette reagine e sono coinvolte nei processi allergici. Tramite il frammento Fc si legano anche ai mastociti, basofili ed eosinofili inducendo la liberazione di istamina, responsabile dei principali sintomi di allergia.

	IgM pentamer	IgG monomer	Secretory IgA dimer	IgE monomer	IgD monomer
					
Heavy chains	μ	γ	α	ϵ	δ
Number of antigen binding sites	10	2	4	2	2
Molecular weight (Daltons)	900,000	150,000	385,000	200,000	180,000
Percentage of total antibody in serum	6%	80%	13%	0.002%	1%
Crosses placenta	no	yes	no	no	no
Fixes complement	yes	yes	no	no	no
Fc binds to		phagocytes		mast cells and basophils	
Function	Main antibody of primary responses, best at fixing complement; the monomer form of IgM serves as the B cell receptor	Main blood antibody of secondary responses, neutralizes toxins, opsonization	Secreted into mucus, tears, saliva, colostrum	Antibody of allergy and antiparasitic activity	B cell receptor

CHE COSA SONO LE CITOCHINE?

Citochine

Le **citochine** sono molecole proteiche prodotte da varie cellule e secrete nel mezzo circostante le cellule stesse in risposta ad un preciso stimolo. Difficilmente agiscono a distanza e hanno una vita brevissima.

Lo stimolo ha il compito di modificare il comportamento di altre cellule (crescita, differenziamento, morte).

Se è relativo alla stessa cellula che le ha secrete le citochine hanno un effetto autocrino.

Sarà paracrino invece se agiscono su cellule adiacenti.

Citochine

Le citochine prodotte da cellule del sistema immunitario sono chiamate interleuchine.

Riprendendo il passaggio in cui le abbiamo incontrate ...

“Il legame induce la cellula dendritica a produrre citochine IL-1 (interleuchina 1) che a loro volta attivano il linfocita T helper a produrre citochine IL-2. A questo punto i linfociti T-helper si moltiplicano”.

Le interleuchine 1, prodotte dalla cellula dendritica hanno effetto paracrino, mentre le interleuchine-2, prodotte dai linfociti T-helper, hanno effetto autocrino (crescita).

Citochine

Alle citochine, veri e propri messaggeri chimici, appartengono:

- le ematopoietine (tra cui l'eritropoietina - EPO)
- i TNF (tumor necrosis factor)
- le interleuchine (dalla 1 alla 36)
- le chemochine (importante gruppo di molecole di contrasto verso l'HIV)

A queste famiglie si deve aggiungere quella degli interferoni, importanti mezzi di difesa naturale verso i virus.

**RICAPITOLIAMO ...
DALLA PARTE DEI
MICROBI**

Attività patogena dei microrganismi. Parte prima

Attività patogena dei microrganismi. Parte prima

Quando un microbo entra in un ospite non è affatto detto che provochi sempre la malattia. Tutto dipende da quanto sono affilate le sue armi e dallo stato del sistema immunitario dell'ospite. Intanto deve smantellare le difese aspecifiche.

Da parte sua il microbo può contare su:

- ❖ la **carica microbica infettante** cioè il numero di individui che entrano nell'ospite
- ❖ la **virulenza** che a sua volta si basa sull'invasività e la produzione eventuale di tossine

Attività patogena dei microrganismi

L'invasività è la capacità di colonizzare l'ospite e quindi di invadere i suoi tessuti. A sua volta dipende da:

- ★ l'adesività, proprietà legata più che altro ai pili o fimbrie, che consente di sfruttare la posizione acquisita;
- ★ l'inibizione della fagocitosi, grande arma per contrastare le varie cellule spazzino del nostro corpo con grande potere distruttivo;
- ★ la capacità di inibire il killing, cioè di contrastare alcune molecole ad azione battericida;
- ★ la produzione di enzimi extracellulari specifici.

Invasività: adesività

Ricapitoliamo la situazione

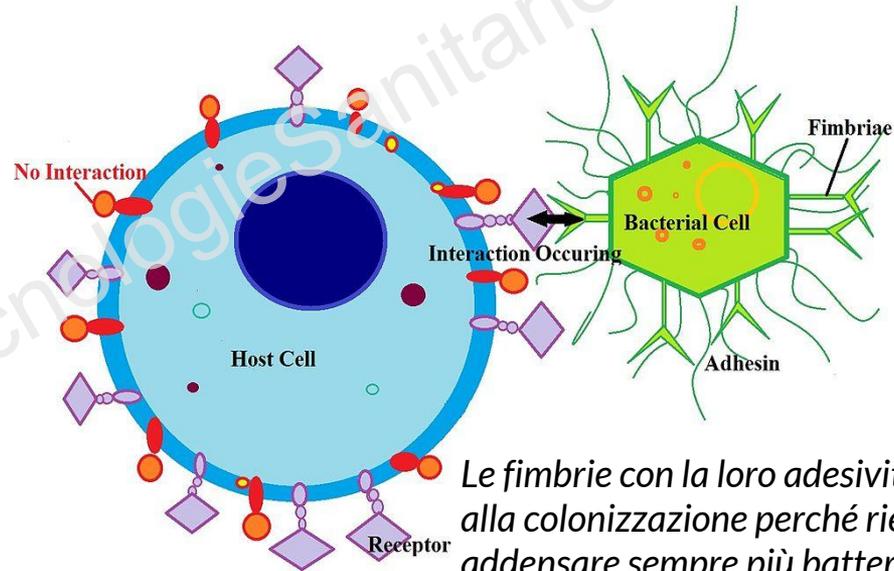
1 Adesività

2 Inibizione della fagocitosi

3 Inibizione del killing

4 Enzimi extracellulari

- leucocidine
- emolisine
- coagulasi
- chinasi
- ialuronidasi
- collagenasi
- fattore necrotizzante



Le fimbrie con la loro adesività danno inizio alla colonizzazione perché riescono ad addensare sempre più batteri intorno ai pionieri

Invasività: inibizione della fagocitosi

1 Adesività

2 Inibizione della fagocitosi. *La capsula, quando presente, previene la fagocitosi. La sua struttura antigenica stimola anche la risposta immunitaria.*

3 Inibizione del killing

4 Enzimi extracellulari

- leucocidine
- emolisine
- coagulasi
- chinasi
- ialuronidasi
- collagenasi
- fattore necrotizzante



Invasività: inibizione della fagocitosi

1 Adesività

2 Inibizione della fagocitosi.

3 **Inibizione del killing** *l'abbiamo vista nel caso dello S. aureus che impedisce il killing dei granulociti neutrofili in quanto produce la catalasi*

4 Enzimi extracellulari

- leucocidine
- emolisine
- coagulasi
- chinasi
- ialuronidasi
- collagenasi
- fattore necrotizzante

Invasività: inibizione della fagocitosi

- 1 Adesività
- 2 Inibizione della fagocitosi.
- 3 Inibizione del killing
- 4 **Enzimi extracellulari** *Sempre Staphylococcus aureus ci ha fornito ottimi esempi*
 - leucocidine
 - emolisine
 - coagulasi
 - chinasi
 - ialuronidasi
 - collagenasi
 - fattore necrotizzante

Produzione di tossine

Le **tossine** sono molecole prodotte dai microbi, responsabili di una buona parte del potere patogeno degli stessi.

In particolare sono tipiche dei batteri ma le producono anche alcune alghe e funghi.

Sono in grado di provocare effetti anche gravi e letali e a volte possono bastare quantità minime.

Una volta si dividevano in eso- ed endotossine. Oggi si preferisce parlare di:

- tossine proteiche extracellulari
- tossine proteiche intracellulari
- endotossine

Produzione di tossine

Le **tossine proteiche extracellulari** sono prodotte da batteri Gram-positivi. Mentre le **tossine proteiche intracellulari** sono prodotte da batteri Gram-negativi come Vibrio cholerae e Bordetella pertussis che le trattengono al loro interno e le liberano solo in seguito alla loro lisi. Hanno un grande potere antigenico e sviluppano una forte reazione immunitaria. Se vengono denaturate (sottoposte a calore) perdono la loro struttura tridimensionale e quindi la loro tossicità ma questo fenomeno non esclude la reazione immunitaria. Questa scoperta ha dato il via alla produzione di vaccini (come l'antitetanico e l'antidifterico). Le esotossine così trattate prendono il nome di **anatotossine** e sono quindi in grado di sviluppare gli anticorpi specifici,

Produzione di tossine

Esistono diversi tipi di **tossine proteiche extracellulari** a seconda del loro bersaglio d'azione.

Tossine citolitiche: come mette in chiaro il loro nome esercitano la loro azione lisando le cellule. Possono quindi essere leucocidine quando il loro bersaglio sono i leucociti (da notare che i fagociti che combattono i batteri appartengono nella maggior parte dei casi a questa categoria). Da ricordare anche le emolisine, un grande gruppo di tossine che può essere facilmente evidenziato in laboratorio per la loro azione litica sui globuli rossi.

Tossine neurotrophe: le loro cellule bersaglio sono nel Sistema Nervoso. Il *Clostridium botulinum* e tetani o il *Bacillus anthracis* le producono.

Enterotossine: agiscono di preferenza sulla mucosa intestinale.

Produzione di tossine

Le **endotossine** vengono prodotte dai batteri in seguito alla loro morte per lisi cellulare.

Sono tipiche dei batteri Gram negativi. Sono di natura lipidica, costituite prevalentemente dal lipide A dello strato LPS (strato lipopolisaccaridico).

Sono termostabili, meno tossiche delle esotossine, con minore potere antigene. Scatenano in genere la reazione febbrile, shock e in alcuni casi anche la morte.

Non si possono preparare vaccini con le endotossine.

**RICAPITOLIAMO ...
DALLA PARTE DELL'UOMO**

Immunità innata, non specifica.

BioTecnologieSanitarie.it

Immunità non specifica

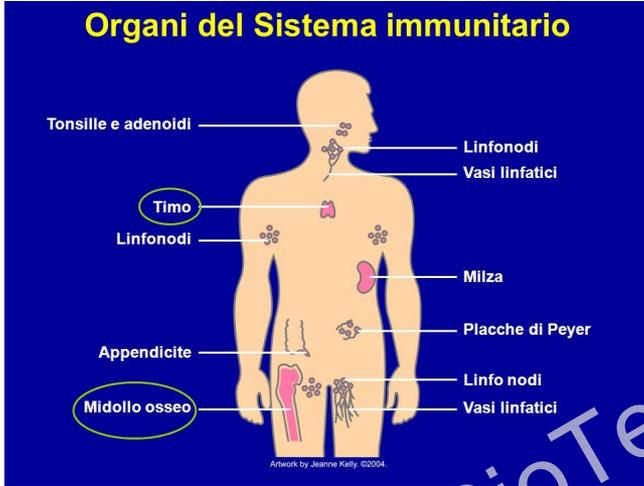
Il nostro organismo comincia a contrastare l'ingresso di un microbo attraverso alcune barriere:

- ★ fisiche (cute e mucose)
- ★ chimiche
- ★ biologiche

Immunità adattativa, specifica.

BioTecnologieSanitarie.it

Immunità adattativa



I sistemi di difesa dell'uomo

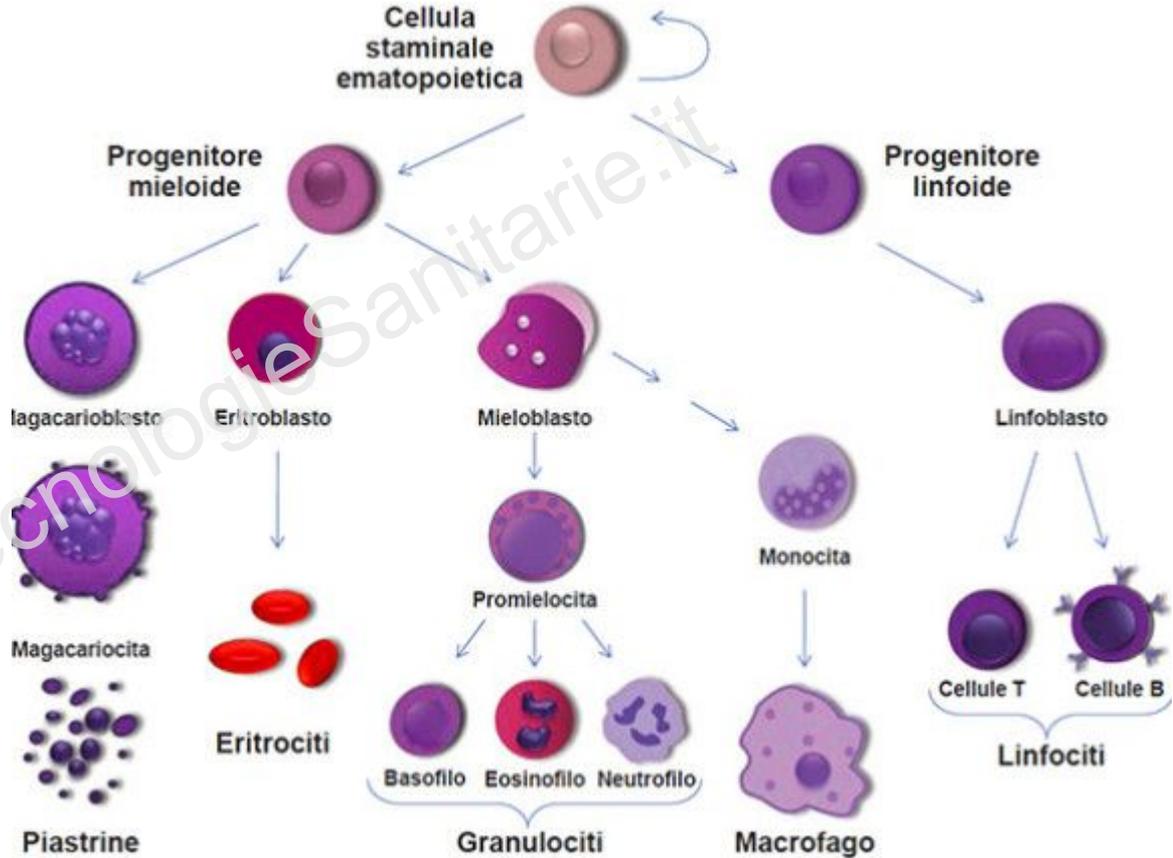


PHOTO CREDITS (diapositiva 4 - 14)

1 By Dr. Brodsky. Modified by Mikael Häggström - File:Neisseria meningitidis.jpg This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #6423. Note: Not all PHIL images are public domain; be sure to check copyright status and credit authors and content providers. English | Slovenščina | +/- , Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6834438>

2 By Xishan01 - In Microbiology lab., CC BY-SA 3.0,

<https://en.wikipedia.org/w/index.php?curid=44621267>

3 Fonte: CDC

4 Public Domain -

<http://maxpixel.freegreatpicture.com/Neisseria-Meningitidis-Bacterium-Bacteria-1455820>

5 Di James Gathany - CDC Public Health Image library ID 11162, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6701700>

6 By Average_prokaryote_cell-_nl.svg: *Average_prokaryote_cell-_en.svg: Mariana Ruiz Villarreal LadyofHats derivative work: Woudloper (talk) derivative work: Labels translated from Dutch to Indonesian using Jarry1250's SVG Translate by Sentausa [Public domain], via Wikimedia Commons

PHOTO CREDITS (diapositiva 15 - 22)

- 7 Par (Image: Manu Forero) — Bacterial Fimbriae Designed to Stay with the Flow. Gross L, PLoS Biology Vol. 4/9/2006, e314. doi:10.1371/journal.pbio.0040314, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1479172>
- 8 By Carlahayden11 - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=49676998>
- 9 Di Gohn17 - Opera propria, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3660008>
- 10 By Jeff Dahl - Own work, GFDL, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3647374>
- 11 Di McortNGHH - Opera propria, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=53599132>
- 12 Distributed with a [Creative Commons Zero - CC0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)
- 13 By OpenStax [CC BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)], via Wikimedia Commons
- 14 By Unknown photographer [Public domain], via Wikimedia Commons

PHOTO CREDITS (diapositiva 23 - 34)

15 By NIAID (<https://www.flickr.com/photos/niaid/17382316281/>) [CC BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>)], via Wikimedia Commons

16 GrahamColm at English Wikipedia [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>) or GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>)], via Wikimedia Commons

17 Distributed with a [Creative Commons Zero - CC0](#)

18 Di Judith Behnsen, Priyanka Narang, Mike Hasenberg, Frank Gunzer, Ursula Bilitewski, Nina Klippel, Manfred Rohde, Matthias Brock, Axel A. Brakhage, Matthias Gunzer - Source: PLoS Pathogens - <http://pathogens.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.ppat.0030013>, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2327334>

19 Di Peter Forster - Opera propria, <http://www.pforster.ch/RicettariMagistrali/Immunitario/Immunitario.html>, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=45484204>

20 By pl.wiki: Masurcommons: Masurirc: [1] - Own work, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1641844>

PHOTO CREDITS (diapositiva 35 - 51)

21 By Template drawing and caption from "The Immune System". Any modifications, made by myself are released into the public domain. (The Immune System (pdf)) [Public domain or Public domain], via Wikimedia Commons

https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AB_cell_activation.png

21a Von Altaileopard - Eigenes Werk, Gemeinfrei, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12193556>

22 By Jeanne Kelly [Public domain or Public domain], via Wikimedia Commons

https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AActivation_of_B_cells_to_make_antibody.jpg

23 By Lydia Kibiuk (Illustrator) [Public domain or Public domain], via Wikimedia Commons

https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ANormal_plasma_blood_cells.jpg

24 <https://www.flickr.com/photos/97216967@N04/9703845595/in/photostream/>

24a By en:User:Ciar from w:en (en:User:Ciar from w:en) [Public domain], via Wikimedia Commons -

https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AFc_receptor_schematic_big.png

24b Di Brazucs at en.wikipedia - Transferred from en.wikipedia, CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4023042>

25 Di Y Tambe - Y Tambe, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=49534>

26 By No machine-readable author provided. Nase assumed (based on copyright claims). - No machine-readable source provided. Own work assumed (based on copyright claims)., CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1686190>

PHOTO CREDITS (diapositiva 52 - 59)

- 27** By HansN. - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=23249606>
- 28** By Amrith Raj - Own work, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=23291473>
- 29** By NIAID_Flickr [CC BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>)], via Wikimedia Commons - [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AScanning_electron_micrograph_of_Methicillin-resistant_Staphylococcus_aureus_\(MRSA\)_and_a_dead_Human_neutrophil_-_NIAID.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AScanning_electron_micrograph_of_Methicillin-resistant_Staphylococcus_aureus_(MRSA)_and_a_dead_Human_neutrophil_-_NIAID.jpg)
- 30** By Janice Haney Carr, Centers for Disease Control and Prevention [Public domain], via Wikimedia Commons - <https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ACDC-10046-MRSA.jpg>
- 31** Di NIAID/NIH - NIAID Flickr's photostream, Pubblico dominio,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18233596>
- 32** Di National Institutes of Health (NIH) - National Institutes of Health (NIH), Pubblico dominio,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29540636>
- 33** By Eric Erbe, Christopher Pooley - Original source (dead link), a U. S. Department of Agriculture server.[1] The image was published in NSF's newsletter.[2] It was also published in: Davenport, R. John (2007-10-09). A shifting threat (PDF). Infection Research. Hemholtz and Stifterverband. Retrieved on 2009-03-31., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=976021>

PHOTO CREDITS (diapositiva 64)

34 By Nathan Reading on Flickr Nathan R. on twitter (Flickr) [CC BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>)], via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AStaphylococcus_aureus_agar_sangre%2C_acercamiento.jpg

PHOTO CREDITS: meningite

1m Di Jmarchn - Opera propria, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=48522657>

2m fonte: CDC

3m Di <http://babycharlotte.co.nz>, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2688997>

PHOTO CREDITS: antigene e anticorpo

- 1a GFDL con disclaimer, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=4096152>
- 2a By Alejandro Porto [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)], via Wikimedia Commons - <https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AEpitopos2.png>
- 3a By This vector image is completely made by Ali Zifan - Own work; used information from Biology 10e Textbook (chapter 4, Pg: 63) by: Peter Raven, Kenneth Mason, Jonathan Losos, Susan Singer · McGraw-Hill Education., CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44194140>
- 4a GrahamColm at English Wikipedia [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) or GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>)], via Wikimedia Commons
- 5a Di ABO_blood_type.svg: InvictaHOGderivative work: CristianCantoro (talk) - ABO_blood_type.svg, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6211930>
- 6a By OpenStax College [CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>)], via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3A2216_Antigen_Processing_and_Presentation.jpg
- 7a By DigitalShuttermonkey - Recreated jpg originally uploaded by Muntasir Alam, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4662075>
- 8a By Original uploader was Yohan at fr.wikipedia, translated to English and converted to .svg by Sbmehtha - based on a .png image here, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2656152>
- 9a Автор: OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013., CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30148339>

PHOTO CREDITS: attività patogena dei microbi

By HMMG301 - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=53727079>

BioTecnologieSanitarie.it