

## I Funghi:

Rilevanza in ambito medico trascurata fino a tempi recenti. Negli ultimi 30 anni hanno acquisito importanza in seguito all'aumento di pazienti immunocompromessi dovuti all'epidemia di HIV e all'aumento dei trapianti.

L'infezione fungina per eccellenza che indica lo stato di immunocompromissione è l'infezione da **candida albicans**, lievito che si trova normalmente su cute e mucose che può dare patologia se prolifera eccessivamente e si rompe l'equilibrio con la flora normale.

Il punto cruciale del medico non è la terapia ma fare diagnosi.

Se nel soggetto adulto si presenta il mughetto nel cavo orale (che di solito si presenta nel neonato, soprattutto prematuro) esso è indice di immunocompromissione, potrebbe essere AIDS, ovvero la patologia che deriva dall'infezione da HIV dopo che il numero di linfociti CD4+ scende sotto i 200 mm<sup>3</sup>.

I miceti in passato causavano tutt'al più infezioni cutanee e superficiali, con la comparsa delle categorie di pazienti immunocompromessi si è iniziato ad osservare anche infezioni sistemiche.

I miceti sono sempre stati parte della vita di tutti i giorni, ad esempio **S. Cerevisiae** consente la lievitazione del pane e la produzione di alcolici.

**P. Infestans** causò una carestia in Irlanda nel 1845 che causò la morte di milioni di persone.

Fleming nella ricerca sugli **S. aureus** osservò che sulle piastre contaminate da muffa rimaneva un alone attorno alla muffa nel quale non era cresciuto il batterio. Da lì isolò la penicillina.

Il mughetto fu descritto da Ippocrate, il kerion da Celso.

I miceti sono organismi eucarioti, chemiosintetici, eterotrofi che si distinguono in due categorie:

- Lieviti (unicellulari).
- Ifomiceti (pluricellulari).

Tutti si replicano per via asessuata, in alcuni è stata descritta anche la vita sessuata. Non è detto che non esista anche nelle specie in cui non è stata ancora osservata.

Esistono più di 100000 specie di funghi, circa 100 rilevanti per le patologie nell'uomo.

Non si studiano qui le intossicazioni ma il parassitismo diretto o la introduzione di metaboliti tossici da parte di miceti unicellulari.

Il lievito è una cellula ovoidale molto più grande di un batterio, eucariotica, che ha la caratteristica di replicarsi per gemmazione.

Gli ifomiceti sono costituiti dall'ifa, una struttura pluricellulare costituita da molte cellule ma collegate tra loro con organizzazione a "canna di bambù". Esistono setti che separano le cellule in modo incompleto, in alcuni casi il nucleo può passare da una cellula alla successiva.

In due circostanze gli ifomiceti formano un setto completo:

- Quando una parte va in necrosi.
- Prima del ciclo di vita sessuato.

Si osservano vari tipi di micelio:

- Il micelio vegetativo che assorbe nutrimenti.
- Il micelio aereo che partecipa al ciclo di vita asessuato e sessuato.

Gli ifomiceti nei quali è stato osservato un ciclo sessuato assumono un nome di genere differente rispetto allo stesso fungo che ha ciclo di vita asessuato. (Molto simpatici i biologi).

Zigomiceti: aspetto morfologico nel ciclo di vita sessuato o asessuato è identico.

Sulla base della presenza o meno del ciclo di vita sessuato sia lieviti che ifomiceti si classificano in funghi in deuteromiceti quando non è stato descritto il ciclo sessuato. Quando è stato descritto si distinguono in ascomiceti, basidiomiceti e zigomiceti in base all'aspetto morfologico del ciclo sessuato.

**Ascomiceti:** La cellula maschile si chiama anteridio, la cellula femminile ascogonio, la cellula femminile riceve il nucleo maschile. Da essa si origina l'ifa ascogena che dà luogo agli aschi. L'ifa

ascogena viene circondata dall'ascocarpo, a scopo di difesa della progenie. Es. *Aspergillus*, che nel ciclo sessuato si chiama Emericella.

**Basidiomiceti:** danno luogo a basidiospore che si chiamano anche ballistospore, la singola basidiospora viene lanciata molto lontano, anche 6 cm. Es. *Cryptococcus neoformans*.

**Zigomiceti:** sporogioforo e sporangiospora. Hanno ife cenocitiche, ovvero con pochi setti o addirittura nessuno.

I lieviti si replicano per gemmazione, talvolta la gemma non si stacca dalla cellula madre, nel complesso sembra quasi un'ifa ma i setti sono comunque completi (pseudoifa).

*Candida albicans* in talune circostanze, (a 37°C in terreno inducente, ad esempio in presenza di sieralbumina bovina) è stato osservato che dà origine ad un tubo germinativo ovvero una vera e propria ifa, quando cresce in forma ifale *Candida* produce una citotossina, abbiamo un'infezione patologica. **Fungo dimorfo.**

Generalmente i funghi dimorfi sono patogeni, *C. albicans* invece in condizioni normali è presente in equilibrio con la flora locale dei vari distretti corporei. Diventa patogeno quando forma il tubo germinativo.

Tipi di micosi:

- Superficiali
- Cutanee
- Subcutanee
- Profonde

**Micosi superficiale:** Interessano gli strati cornei della cute. Es. *Malassezia furfur*, si nutre di acidi grassi a catena lunga, la zona di cute infetta non si pigmenta quindi appaiono come chiazze bianche a seguito dell'abbronzatura. È stato identificato un caso di infezione sistemica in un neonato prematuro. Non è facile da trattare (chi ce l'ha se lo tiene).

**Micosi cutanee:** Es. *C. albicans*, di solito non danno importanti risposte immunitarie. Causate da funghi **dermatofiti**.

**Micosi sottocutanee:** Sostenute da funghi che possono anche sostenere micosi cutanee e micosi profonde, ialoifomiceti e feoifomiceti (tallo trasparente e tallo pigmentato). Praticamente mai visti in clinica.

**Infezioni sistemiche/profonde:** funghi dimorfi classici, *C. albicans*, no dermatofiti, *Cryptococcus* (unico lievito capsulato di interesse medico). *Cryptococcus neoformans* nei pazienti immunocompromessi può dare infezione.

**Infezioni endogene:** Infezioni opportuniste, normalmente presenti ma possono dare infezioni sistemiche quando le condizioni sono favorevoli, ad esempio in terapia antibiotica i funghi già presenti trovano meno competizione da parte dei batteri (uccisi o rallentati dall'antibiotico) sia per quanto riguarda i nutrienti sia per il legame ai recettori cellulari.

**Infezioni esogene:** Infezioni indotte da microorganismi ambientali. Ad esempio a Cisanello ci sono tantissimi gonidi di *Aspergillus* perché sono sollevati dai lavori del cantiere, i primi 5 trapiantati di fegato a Pisa sono morti di infezione da *Aspergillus*, le contromisure prese sono:

- Finestre chiuse.
- Filtri nel sistema di areazione.
- Muri in superficie lavabile.
- Isolamento con l'esterno (niente visite).
- Il personale medico si deve cambiarsi e lavarsi le mani.
- Filtro pulito con flusso d'aria laminare.
- Tampone al paziente prima che sia indotta l'immunosoppressione.

Un altro microorganismo ambientale è il criptococco, sta nell'intestino dei volatili. È l'unico lievito capsulato di interesse medico. Se inalato viene fagocitato dai macrofagi alveolari e lì si replica, sviluppa infezione solo in caso di immunocompromissione importante. Il macrofago può essere riserva per l'infezione secondaria.

Le lesioni da funghi sono tonde perché la colonia si sviluppa in modo centrifugo dal punto di inizio della colonia.

Plot twist: i funghi disposti in cerchio nei boschi non sono un segno della presenza delle streghe.

Si usa il termine conidio per parlare del ciclo di vita asessuato, spora invece si riferisce al ciclo di vita sessuato. Negli zigomiceti si parla sempre di spore perché la morfologia non è distinguibile dal ciclo di vita sessuato a quello asessuato.

### **La membrana citoplasmatica dei miceti**

Doppio strato fosfolipidico, le sostanze idrofile non passano, quelle lipofile sì. La membrana è costituita da **ergosterolo** importante perché le uniche due categorie di farmaci antimicotici (azoli e polieni) disponibili 30 anni fa (all'epoca dell'epidemia di AIDS) avevano l'ergosterolo come bersaglio, o si legano all'ergosterolo ed aprono pori nella membrana (polieni), oppure interferiscono con la sintesi dell'ergosterolo (azoli).

Gli steroli interferiscono anche con le proteine di membrana, come la chitina sintetasi.

C'è un limite di concentrazione dell'ergosterolo sotto al quale non è più possibile la replicazione.

Inibendo la sintesi di ergosterolo con azoli si accumula lanosterolo, instabile, che si può convertire in metil-3,6-diolo. Si sviluppò una mutazione di un enzima che convertiva il lanosterolo in 14alfa-metilfecosterolo che sostituendo l'ergosterolo consente la replicazione, in un colpo solo si sviluppano funghi resistenti ad entrambe le classi di farmaci.

I polieni potrebbero interferire anche con le cellule dell'ospite (legandosi al colesterolo invece che all'ergosterolo) però ciò richiede dosaggi 250 volte superiore ai livelli terapeutici.

### **La parete**

Conferisce rigidità, è la struttura, normalmente più esterna, che conferisce la forma e consente la sopravvivenza in ambienti ad osmolarità diversa.

In ambiente naturale non possono sopravvivere senza parete, in condizioni sperimentali sì, si chiamano sferoplasti per via della loro forma.

Nella parete si distingue una parte rigida ed una parte plastica.

La parte rigida può essere costituita da cellulosa, glucano, chitina.

La parte plastica è costituita da glucano o mannano. Il mannano forma complessi con le proteine (formando le mannanoproteine).

Il glucano non è sempre presente in tutti i funghi ma è molto diffuso, tanto che la ricerca di beta-D-glucano si usa per sapere se il paziente presenta un'infezione fungina.

Le mannanoproteine hanno peso molecolare diverso tra i lieviti e gli ifomiceti (ad esempio in *C. albicans*) ciò comporta proprietà adesive diverse.

Ad esempio *C. albicans* in forma ifale esprime una proteina di legame per C3d, la proteina iC3d, omologa alla proteina CR3 può legare la porzione cristallizzabile dell'anticorpo, può quindi bloccare la risposta indotta da anticorpo.