

Sezione I
Patogeni e immunità

Capitolo 1

CENNI DI TASSONOMIA

Guido Raineri, Federica Piana, Diego Maritano

La tassonomia è la scienza della classificazione degli esseri viventi, i quali possono essere classificati generalmente in ordine gerarchico in base a informazioni di tipo morfologico, biologico, biochimico, ecologico, per citarne alcune. In anni recenti si sono susseguite evoluzioni tassonomiche, soprattutto nell'ambito della batteriologia, a seguito dello sviluppo delle tecniche molecolari. Non tutte le patologie dell'uomo, ma anche degli animali, sono dovute all'azione esclusiva di agenti patogeni microscopici, evidenziabili in microscopia ottica o elettronica, bensì anche ad agenti visibili, per le loro dimensioni, direttamente dall'occhio umano (ad es. gli elminti). In base a queste considerazioni può essere utile richiamare la classificazione degli organismi elaborata da Whittaker nel 1969, che li riuniva in cinque differenti Regni (Animalia, Plantae, Miceti, Protista, Monera). Nel 1977 Woese elaborava il modello dell'Albero della vita, che poneva tre Domini (Eukaria, Archea e Bacteria) al vertice della classificazione degli esseri viventi; questo modello fu successivamente modificato da Cavalier-Smith che accorpava nell'unico Dominio dei Prokaryota (comprendente il solo Regno dei Bacteria) i precedenti Domini Archea e Bacteria, conservando altresì il Dominio degli Eukaryota (comprendente i Regni degli Animalia, Plantae, Miceti, Chromista e Protista).

La classificazione tassonomica segue un ordine gerarchico che parte dal Dominio e ingloba progressivamente il Regno, il Phylum, la Classe, l'Ordine, la Famiglia, il Genere, la Specie. Solitamente in patologia umana gli agenti patogeni appartengono ai seguenti gruppi: virus, batteri o schizomiceti, funghi o miceti, protozoi ed elminti.

Una distinzione molto elementare suddivide gli agenti patogeni succitati in due grandi gruppi:

- *procarioti*, organismi unicellulari, di dimensioni $<5 \mu\text{m}$, privi di nucleo e mitocondri, con struttura più semplice rispetto agli eucarioti;
- *eucarioti* che sono per lo più organismi pluricellulari (le cui dimensioni possono arrivare ad alcuni metri) con cellule di maggiori dimensioni (solitamente da 1 a $10 \mu\text{m}$), dotate di nucleo delimitato da membrana nucleare, di mitocondri e di altri organuli assenti nella cellula procariotica.

VIRUS

Non vengono fatti rientrare in alcuno dei citati Domini e Regni in quanto entità biologiche contenenti un solo tipo di acido nucleico (virus a DNA o virus a RNA), non dotate di vita autonoma, perché sprovviste delle strutture che supportano i meccanismi energetici e biosintetici (sono parassiti endocellulari obbligati, che per la loro replicazione necessitano della partecipazione attiva della cellula ospite). Possono contenere proteine non strutturali (lisozima, neuraminidasi, polimerasi, trascrittasi, ecc.) coinvolte in varie fasi del loro ciclo moltiplicativo. Sono parassiti dell'uomo e degli animali, dei vegetali, dei funghi e dei batteri (batteriofagi). Hanno dimensioni submicroscopiche comprese tra 20 nm e 250-300 nm e sono costituiti da un "core" di acido nucleico (nucleoide) avvolto da un involucro proteico (capside) formato da unità strutturali proteiche dette capsomeri: l'insieme delle due componenti viene indicato col nome di nucleocapside, e può assumere differenti tipi di simmetria (icosaedrica, elicoidale, complessa) dipendente dalla disposizione dei capsomeri. L'acido nucleico può presentare

differenti configurazioni: mono-bicatenario, lineare o circolare, a monofilamento o segmentato, a polarità positiva o negativa. Alcuni virus sono dotati anche di un rivestimento esterno detto envelope o pericapside di derivazione dalla parete cellulare della cellula ospite, composto prevalentemente da fosfolipidi, polisaccaridi e glicoproteine; vengono definiti come “virus rivestiti”, per distinguerli da quelli che ne sono privi (“virus nudi”). La particella virale completa ed infettante viene detta virione. Il core e l’envelope presentano specifiche strutture proteiche (gli antirecettori) che permettono il legame alla cellula ospite legandosi a specifici recettori.

La loro classificazione segue i criteri dettati nel 1982 dall’International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): tipo di ospite, tipo di acido nucleico, configurazione del genoma, simmetria del capside, presenza o assenza del pericapside, modalità di replicazione, polimerasi, diametro del virione e dimensioni del genoma. La loro suddivisione in Ordini, Famiglie, Sottofamiglie e Generi è caratterizzata dai suffissi -virales, -viridae, -virinae e -virus; per indicare la specie si usa il nome generico (ad es. virus del morbillo o virus di Epstein-Barr) ed una sigla per indicare il sierotipo. Questa classificazione ha integrato la precedente classificazione di Baltimore (1971) che si basava sulla conformazione del genoma e le modalità di sintesi degli mRNA.

Il ciclo moltiplicativo si suddivide in cinque fasi: adsorbimento, penetrazione, scapsidazione con esposizione dell’acido nucleico (fase di eclissi), maturazione e liberazione dei nuovi virioni. La patogenicità dei virus si esprime tramite meccanismi di danno cellulare diretto (effetto citopatico diretto: ad es. virus dell’epatite A) oppure inducendo un danno cellulare dipendente da reazioni immunitarie (effetto citopatico indiretto: ad es. virus dell’epatite B). La cellula parassitata dal virus sviluppa una reazione difensiva producendo interferone.

La coltura dei virus in laboratorio può avvenire esclusivamente su cellule viventi.

VIROIDI E RNA-SATELLITI

Sono agenti infettivi costituiti da una sola molecola di RNA circolare a filamento singolo, che si ripiega formando regioni a doppia elica, privi di capsidi. I viroidi provocano malattie a carico di molte specie di piante e hanno capacità replicativa autonoma. Gli RNA-satelliti sono microparticelle di acido nucleico, note da tempo in virologia vegetale, che si attivano e si riproducono soltanto in presenza di virus “helper”; il loro genoma è differente da quello del virus helper e da questo dipendono per l’incapsidamento e la replicazione.

In patologia umana esiste un virus con molte analogie con gli RNA-satelliti: è il cosiddetto virus epatitico Delta, che necessita per la sua sopravvivenza e replicazione del virus helper HBV, agente dell’epatite B. Il virus Delta, secondo l’ICTV, appartiene alla categoria degli Agenti subvirali “Hepadnavirus-associated satellite-like RNAs (Deltavirus)”.

PRIONI

Sono agenti infettivi di natura proteica, privi di acido nucleico e di dimensioni inferiori ai virus, identificati da Prusiner nel 1982 e messi in relazione con patologie del sistema nervoso centrale a lenta incubazione. Queste proteine anomale sono responsabili di quadri patologici negli ovini (Scrapie) e nei bovini (BSE - Encefalopatia spongiforme), mentre nell’uomo provocano il Kuru e la Malattia di Creutzfeldt-Jakob e la sua variante (vCJD), correlata alla BSE.

BATTERI

I batteri o schizomiceti sono organismi unicellulari procarioti, con dimensioni variabili tra 0,4 µm e 1,5 µm, ad eccezione di Micoplasm, Clamidio e Rickettsie che hanno diametro minore; per la loro classificazione si segue il già descritto sistema gerarchico da Phylum a Specie.

Abitualmente vengono denominati seguendo la nomenclatura binomiale latina di Linneo, indicando il primo nome in maiuscolo (Genere) e il secondo nome in minuscolo (Specie): ad es. *Streptococcus pyogenes*. La specie indica l'insieme di ceppi batterici che presentano molte caratteristiche fenotipiche comuni, che li distinguono da altre specie. Invece il ceppo o clone esprime l'insieme di cellule geneticamente identiche derivate dalla subcoltura di una singola colonia isolata. I batteri vengono coltivati abitualmente su terreni liquidi o solidi e vengono evidenziati di norma con la colorazione di Gram (dal nome del patologo danese che la mise a punto) che ne permette la suddivisione in Gram positivi (Gram+), che appaiono di colore violetto, e Gram negativi (Gram-), che appaiono di colore rosso. La differente colorazione dipende dalla diversa composizione della parete cellulare, che è quella che determina anche la loro forma.

In base alla morfologia si distinguono forme sferiche (cocchi), bastoncellari (bacilli), arcuate (vibrioni), spiraliformi (spirilli se presenti 2-3 larghe volute; spirochete se presenti volute ravvicinate e numerose). Le singole cellule si possono raggruppare dando origine a catenelle (streptococchi e streptobacilli), a coppie (diplococchi), a tetradi (tetracocchi), a grappolo o sarcina, ecc. Alcuni si presentano pleiomorfi, potendosi raggruppare in varie forme differenti (es. *Corynebacterium diphtheriae*). Si ricorda che i batteri Gram negativi contengono nella loro parete dei lipopolisaccaridi che costituiscono le endotossine. La parete cellulare condiziona l'azione patogena dei batteri e molti dei suoi componenti svolgono azione antigenica stimolando la reazione immunitaria dell'ospite e possono rappresentare fattori di virulenza del batterio. Una certa quota di batteri è rivestita da uno strato gelatinoso che quando assume una caratteristica composizione chimica viene detto capsula; questa rappresenta un fattore di virulenza del batterio. Varie specie batteriche contengono all'interno del nucleo frazioni libere di DNA, dette *episomi* se possono integrarsi nel cromosoma batterico, oppure *plasmidi* se si mantengono costantemente libere; i plasmidi possono essere trasferiti da un batterio ad un altro per mezzo dei pili, arricchendo il ricevente di informazioni aggiuntive, quali ad esempio geni di resistenza verso gli antibiotici.

I batteri si possono anche suddividere in immobili e mobili; questi ultimi sono dotati di organi di motilità detti flagelli, differenzialmente distribuiti a seconda della specie.

Inoltre la capacità di riprodursi in presenza o assenza di ossigeno permette la suddivisione dei batteri in aerobi e anaerobi; da ultimo va ricordata anche la possibilità di certi batteri di produrre forme di resistenza, le *spore*, che ne permettono la sopravvivenza in condizioni di habitat sfavorevoli. I Micoplasmii, le Rickettsie e le Clamidi, pur appartenendo al regno dei Bacteria, hanno caratteristiche che li distinguono dai batteri propriamente detti.

I *Micoplasmii* sono privi di parete, contengono steroli nella membrana cellulare e hanno piccole dimensioni (0,15-0,25 μm); non avendo parete sono insensibili agli antibiotici attivi sulla sintesi del peptoglicano. In coltura alcune specie danno origine a particolari colonie dette "a uovo fritto". Le *Rickettsie* sono coccobacilli parassiti endocellulari obbligati che necessitano in genere per la loro sopravvivenza e trasmissione all'uomo di un vettore, per lo più un artropode. Perdono rapidamente vitalità nell'ambiente esterno. Sono sensibili agli antibiotici dotati di buona penetrazione endocellulare.

Le *Clamidi*, anch'esse di piccole dimensioni, sono parassiti endocellulari obbligati con caratteristiche ponte tra virus e batteri.

FUNGHII O MICETI

Appartengono al Dominio degli Eucarioti, Regno dei Miceti, sono eterotrofi, privi di clorofilla, aerobi obbligati o facoltativi, sporigeni e dotati di riproduzione sessuata o asessuata. La loro parete esterna, contenendo chitina e/o cellulosa, è piuttosto rigida e ne determina la forma. La

cellula fungina ha dimensioni superiori rispetto a quella batterica e in base alla conformazione e organizzazione del corpo, detto tallo, consente la distinzione in:

1. *Miceti superiori*: sono i funghi che abitualmente si trovano nei boschi e che sono impiegati, se mangerecci, nella alimentazione umana.
2. *Muffe*: si sviluppano come lunghi filamenti (ife) che formano il cosiddetto micelio, suddiviso in vegetativo e aereo. Il primo si affonda nel substrato per trarne i nutrienti, mentre il secondo svolge la funzione riproduttiva. Hanno lunghezza di 5-50 μm e diametro di 2-10 μm .
3. *Lieviti*: di forma ovoidale, si riproducono di norma per gemmazione, ma anche per fissione binaria (come i batteri) o per sporulazione.
4. *Funghi dimorfici*: sono funghi che a seconda delle condizioni ambientali favorevoli o sfavorevoli possono comportarsi come lieviti (crescono a 37°C) o come muffe (crescono a 25°C).

PROTOZOI

Sono organismi unicellulari, eucarioti, eterotrofi, di dimensioni comprese tra 2 e 100 μm , sprovvisti di parete cellulare. Alcuni sono dotati di organi di locomozione (flagelli e ciglia). Possono contenere uno o più nuclei. Si riproducono per via sessuata (formano micro e macrogameti) o asessuata (fissione binaria, gemmazione, schizogonia o fissione multipla, come avviene nel Plasmodio della malaria) e possono essere aerobi o aerobi facoltativi; le loro *cisti* rappresentano la forma di resistenza e protezione.

La classificazione è piuttosto complessa; i protozoi patogeni per l'uomo sono solitamente suddivisi in quattro Phyla: Sarcomastigophora, Apicomplexa, Ciliophora e Microspora.

1. *Sarcomastigophora*: sono anerobi facoltativi suddivisi nei due Subphyla *Mastigophora* e *Sarcodina*.
 - a. I primi sono muniti di uno o più flagelli e hanno habitat nell'intestino (*Giardia*) o nel tratto genito-urinario (*Trichomonas*) oppure possono invadere il torrente circolatorio e i tessuti profondi (*Trypanosoma*, *Leishmania*).
 - b. I secondi si muovono mediante pseudopodi e si distinguono in Amebe in grado di vivere a vita libera (*Acanthamoeba*, *Naegleria*) oppure associate ad un ospite (*Entamoeba*).
2. *Apicomplexa*: comprendono gli *Sporozoi* (*Coccidi*), sono privi di organi di movimento (ad eccezione per alcuni nella fase sessuata maschile), hanno riproduzione asessuata per schizogonia e sessuata per sporogonia, che per lo più avvengono in ospiti differenti (vertebrati e artropodi). Alcuni invadono il sangue e i tessuti profondi (*Plasmodium* spp., *Toxoplasma gondii*, *Babesia* spp.), altri hanno localizzazione intestinale (*Criptosporidium*, *Isoospora*). Sono tutti anaerobi facoltativi.
3. *Ciliophora*: l'unica specie patogena per l'uomo è il *Balantidium coli* a localizzazione intestinale. Sono mobili (dotati di ciglia), anaerobi facoltativi, a riproduzione per scissione binaria, dotati di due nuclei, uno a funzione genetica e l'altro trofica; si alimentano attraverso il citostoma ed eliminano le scorie attraverso il citopige.
4. *Microspora*: sono parassiti intracellulari obbligati, patogeni per ospiti immunocompromessi. Sono privi di organi di locomozione e sporigeni: iniettano lo sporoplasma infettante nella cellula ospite attraverso il filamento tubolare polare. Nella cellula ospite si riproducono per schizogonia, a cui segue una fase sporogonica.

ELMINTI

Sono organismi pluricellulari suddivisi nel *Phylum Platyhelminthes* (vermi piatti) e *Phylum Nematelminthes* (vermi cilindrici); quest'ultimo comprende la Classe *Phasmodia* (Fasmodi) e la Classe *Aphasmodia* (Afasmodi), mentre il primo comprende le Classi Trematodi e Cestodi.

1. *Platelminti*: hanno corpo appiattito, un sistema digerente incompleto o assente, come assenti sono il sistema circolatorio e respiratorio. Sono quasi tutti ermafroditi e il prodotto della riproduzione sono le uova, che ne permettono, insieme alla morfologia del verme adulto e delle larve, il riconoscimento tassonomico. La loro lunghezza varia da alcuni millimetri (Cestodi) a oltre 10 metri (Trematodi).
 - a. I *Trematodi* sono vermi piatti dorso-ventralmente, non segmentati e dotati di un apparato digerente a fondo cieco. Hanno tutti come ospite intermedio un mollusco, nel quale avviene la riproduzione asessuata. Comprendono gli *Schistosomi*, il *Clonorchis sinensis*, il *Paragonimus westermani*, la *Fasciola hepatica*.
 - b. I *Cestodi* sono invece vermi nastriformi, privi di apparato digerente, con più ospiti intermedi (artropodi o vertebrati, a seconda della specie). Comprendono la *Tenia solium* e la *Tenia saginata*, la *Hymenolepis nana*, l'*Echinococcus granularis*, il *Diphyllobothrium latum*.
2. *Nematelminti*: comprendono la Classe dei *Phasmodia* e degli *Aphasmodia* (presenza o assenza di strutture chemorecettoriali caudali dette fasmidi), sono vermi cilindrici, con apparato digerente completo di apertura orale e anale, con apparato riproduttivo ben sviluppato che ne permette la differenziazione nei due sessi (il maschio più piccolo della femmina), che si riproducono attraverso la produzione di uova rivestite da un guscio chitinoso. La loro lunghezza varia in media da 1 a 30 cm. Sono gli esseri multicellulari più diffusi sulla terra e si trovano in vari habitat (suolo, piante, animali, materia organica).
 - a. Gli *Aphasmodia* comprendono generi quali *Trichura* e *Trichinella*.
 - b. I *Phasmodia* comprendono i generi *Ascaris*, *Toxocara*, *Necator*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Enterobius*, *Wuchereria*, *Onchocerca*, *Loa*, *Dracunculus*, per citare i più rilevanti in patologia umana.

Solitamente il loro ciclo vitale si completa attraverso il passaggio in ospiti intermedi e l'uomo si infesta per via alimentare oppure per penetrazione di larve attraverso la cute o per contaminazione diretta con uova embrionate o ancora tramite artropodi, a seconda dei vari generi.