

Esotossine ed Endotossine

prof. Vincenzo Cuteri

Esotossina: definizione

- Prodotto del metabolismo di alcuni batteri che viene riversato nel mezzo in cui essi sono posti a svilupparsi
- Glicoproteine ad attività enzimatica
 - Pro-enzimatica
- Ottimi antigeni

Esotossine : caratteristiche

- Pro – enzimi
 - Subiscono processo di attivazione
 - Trasformazione da pro-enzimi in enzimi
- Attivazione
 - In seguito al legame con il recettore bersaglio
 - Operazione di clivaggio
 - proteasi – parziale Idrolisi del precursore
 - Scissione in due o tre fattori
 - Senza clivaggio sono prodotti innocui

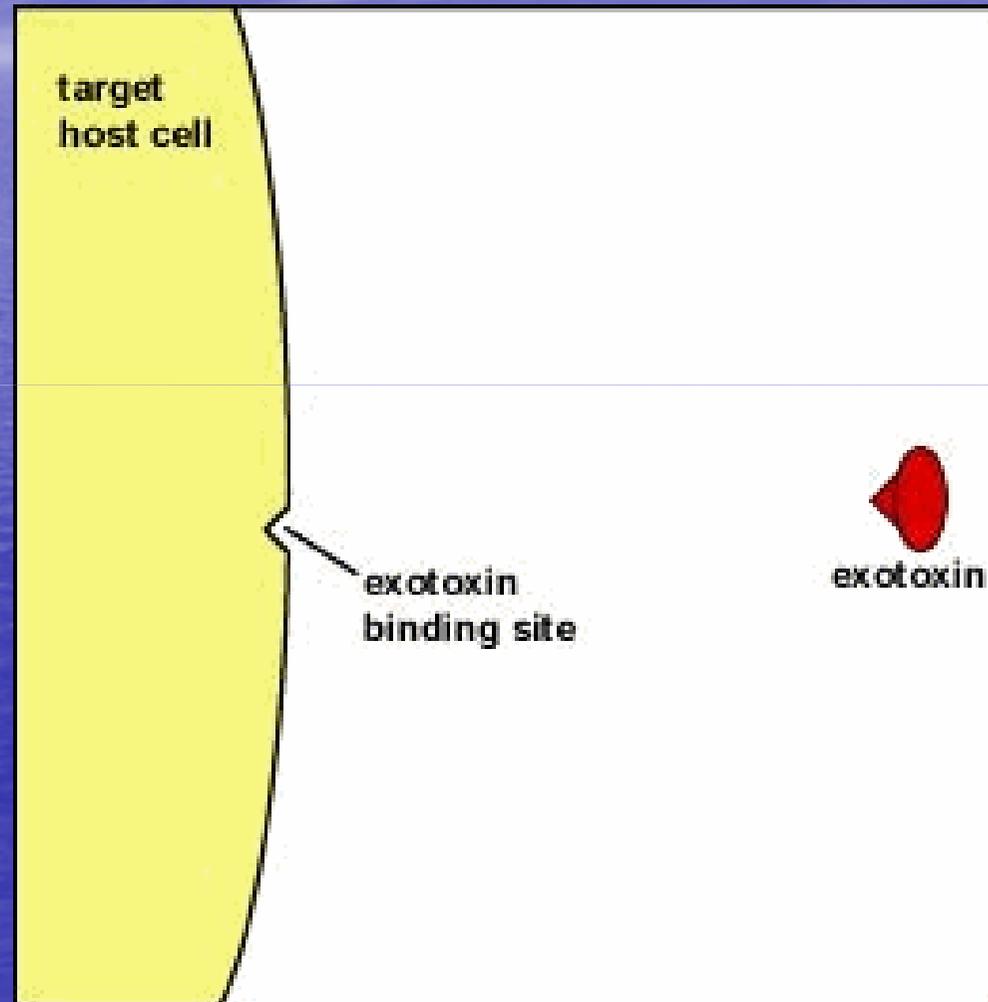
Esotossine : caratteristiche

- Termolabili
 - Trattate a 56°C x 30 min.
 - INATTIVATE
 - Attività enzimatica
 - Non è un criterio assoluto
 - Tossina botulinica – enterotossina stafilococcica
- Può essere considerata come un dimero
 - Duplice funzione

Esotossine : caratteristiche

- I parte
 - “veicolo”
 - determinanti complementari ai recettori dell'organo bersaglio
 - Ruolo immunogeno
 - Attivazione x produzione di anticorpi neutralizzanti

Neutralizzazione di una Tossina



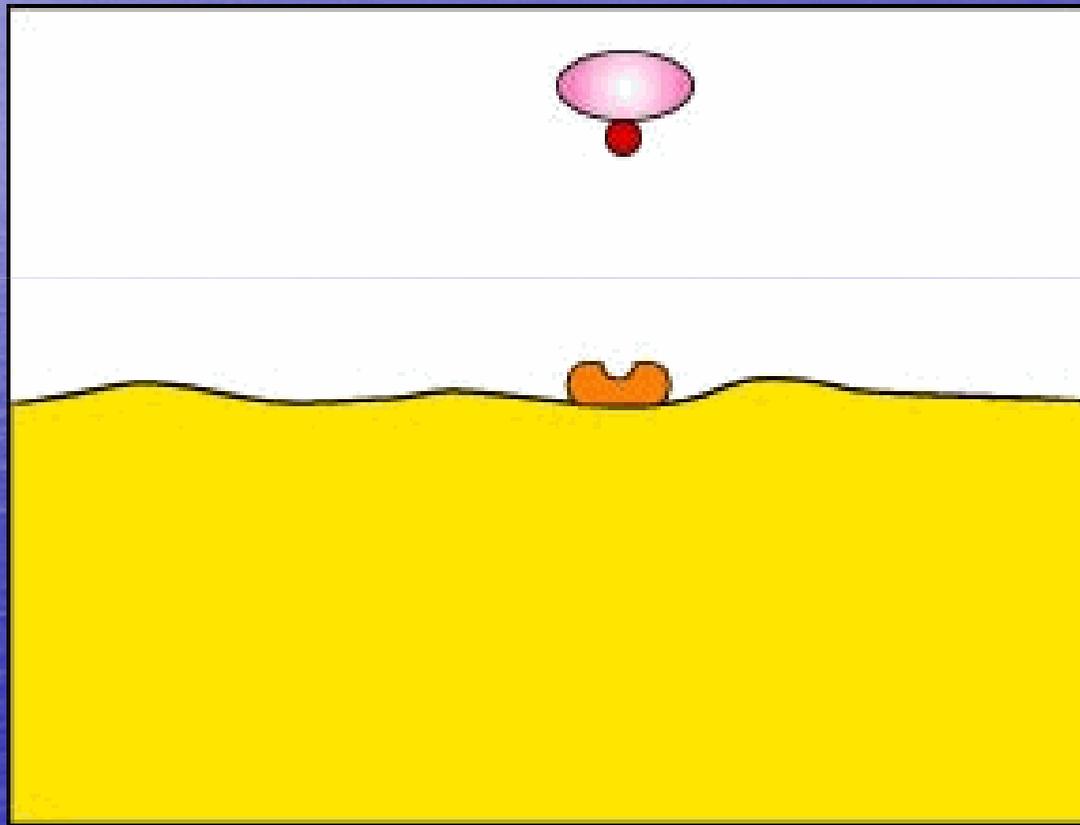
Antigeni

- Immunogeni
 - Sostanze che inoculate o penetrate naturalmente nell'organismo inducono una reazione immunitaria
 - Di tipo umorale
 - Di tipo cellulo-mediata
- Antigeni
 - Proprietà di una sostanza di reagire con i prodotti della reazione immunitaria
- Apteni
 - Molecole esclusivamente antigeniche

Esotossine: caratteristiche

- II parte
 - “depositario attività tossica”
 - Enzima
 - Sprovvisto di attività immunogena

Esotossina: modalità di penetrazione



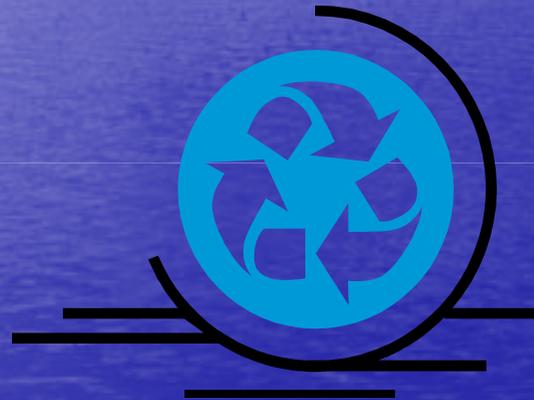
Esotossine : caratteristiche

- Trattate con
 - Calore
 - Disinfettanti
 - Formolo, propriolattone etc.
- Si trasformano in
 - Anatossine o tossoidi
 - vaccini

Vaccino: definizione

- Sostanza immunogena e antigenica
 - Inoculata nell'organismo attiva il Sistema Immunitario
 - Reazione umorale o cellulo-mediata
 - Tipo vaccino e via di somministrazione
 - Induce protezione nei confronti del patogeno verso cui il soggetto è stato vaccinato

Immunità umorale e cellulare

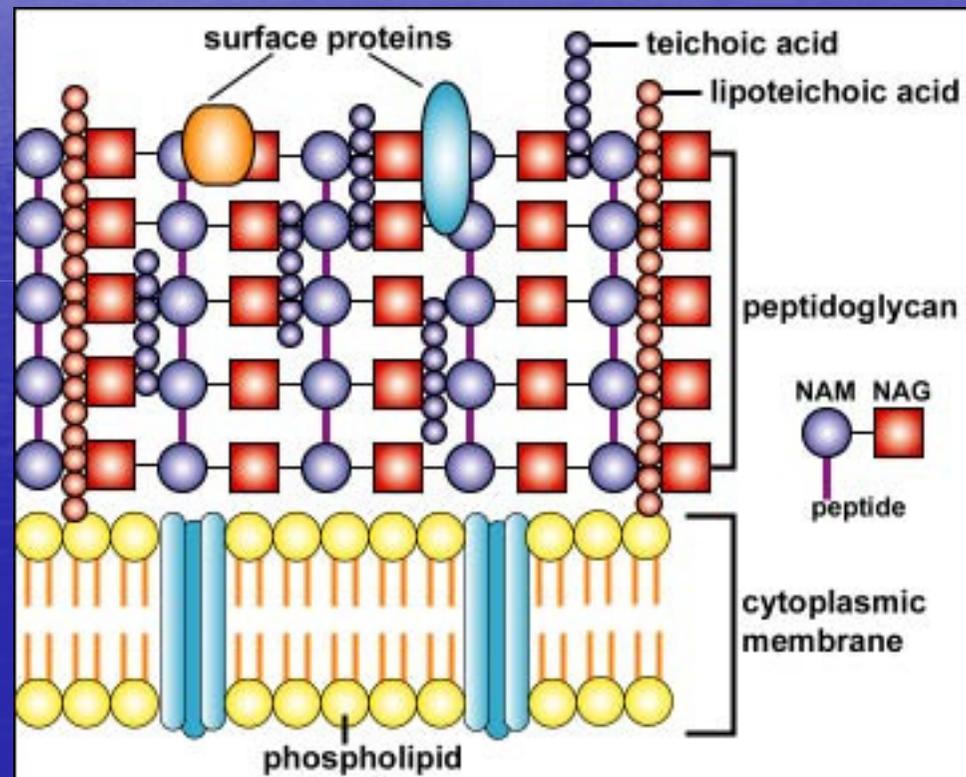


Esotossine : caratteristiche

- Estremamente potenti
 - Agiscono a dosi infinitesimali
- Rispondono alla legge delle proporzioni multiple
- Sono titolabili
- Ogni esotossina ha un suo bersaglio

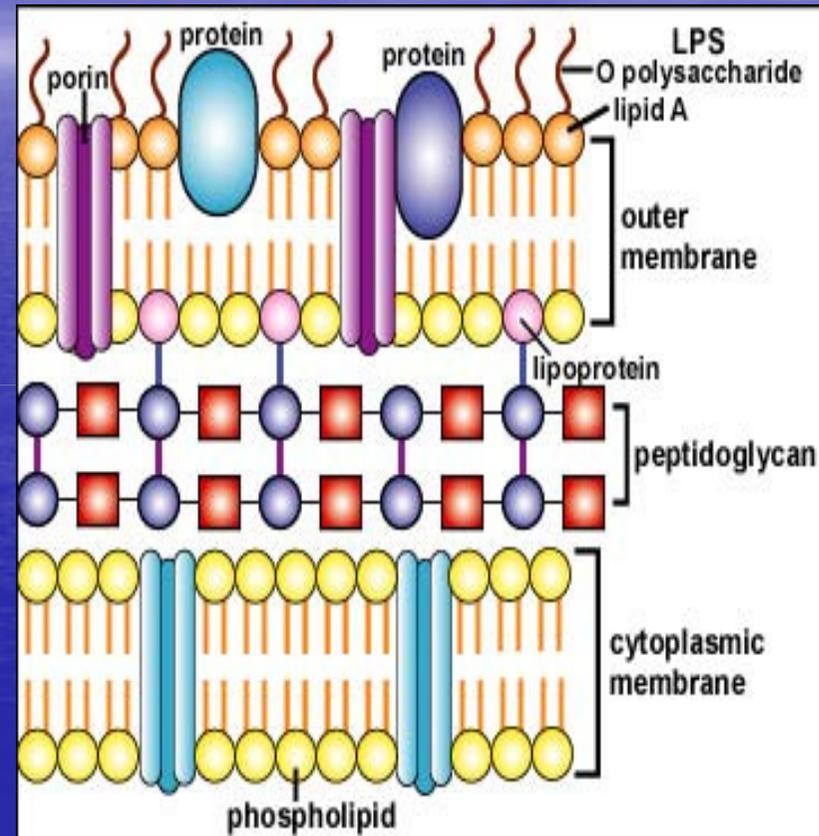
Parete cellulare dei Gram positivi

Si presenta come uno spesso strato composto da numerosi strati di peptidoglicano, molecole di acidi lipoteicoici, acidi teicoici di parete e proteine di superficie.



Endotossina

- La parete cellulare dei Gram negativi è costituita da un sottile strato di peptidoglicano e da una membrana esterna costituita da molecole di fosfolipidi, lipopolisaccaridi (LPS), lipoproteine e proteine di superficie
- I lipopolisaccaridi sono costituiti da lipide A e polisaccaride O



Endotossina: definizione

- Si identifica con il Lipide A della parete cellulare dei Gram negativi
- Glicolipidi
 - Assenza di attività enzimatica
- Pessimi antigeni

Endotossine : caratteristiche

- Termostabili
 - Trattate a 100°C x 2,5 h.
 - INATTIVATE
- Inducono la formazione di anticorpi
 - Scarsamente o per nulla protettivi
- Insensibili all'attività proteolitica

Endotossine : caratteristiche

- Agiscono a dosi molto elevate
- Non rispondono alla legge delle proporzioni multiple
- Non sono titolabili
- Tutte le endotossina hanno un unico bersaglio
 - Sistema reticolo endoteliale

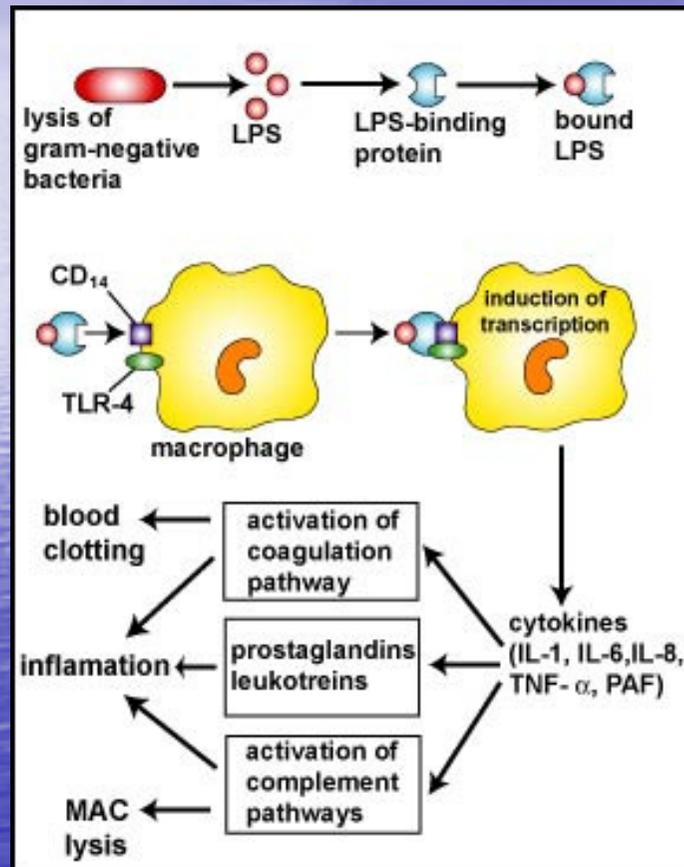
Endotossine : caratteristiche

- Il potere tossico non è dissociabile dal potere immunogeno
- Non è possibile allestire vaccini

CHEMOCHINE

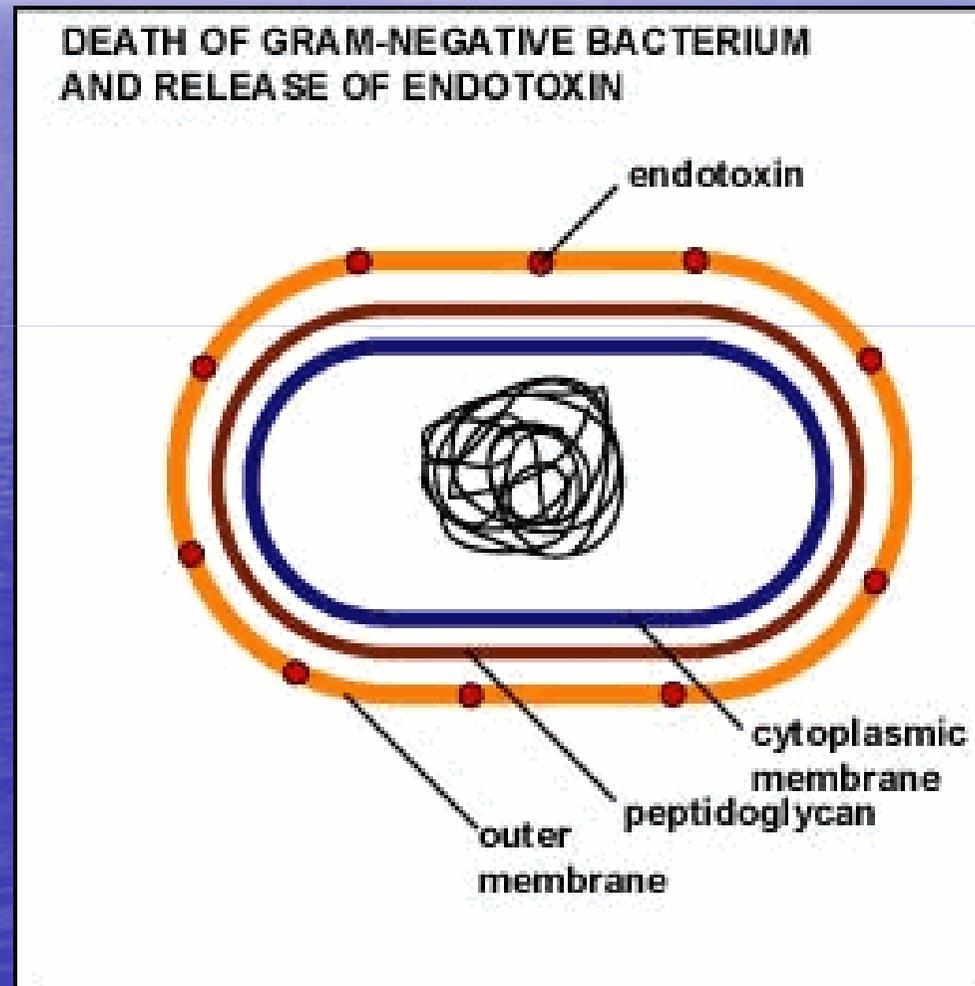
- Citochine
 - promuovono il processo infiammatorio
 - rendono capaci le cellule bianche del sangue di aderire alla superficie interna dei vasi,
 - migrare dal vaso verso i tessuti,
 - Essere attratte chemiotatticamente nel sito della lesione o dell'infezione
- Esempi
 - IL-8, macrophage inflammatory proteins (MIP), monocyte chemotactic proteins (MCP).

Infiemmazione: meccanismo d'azione



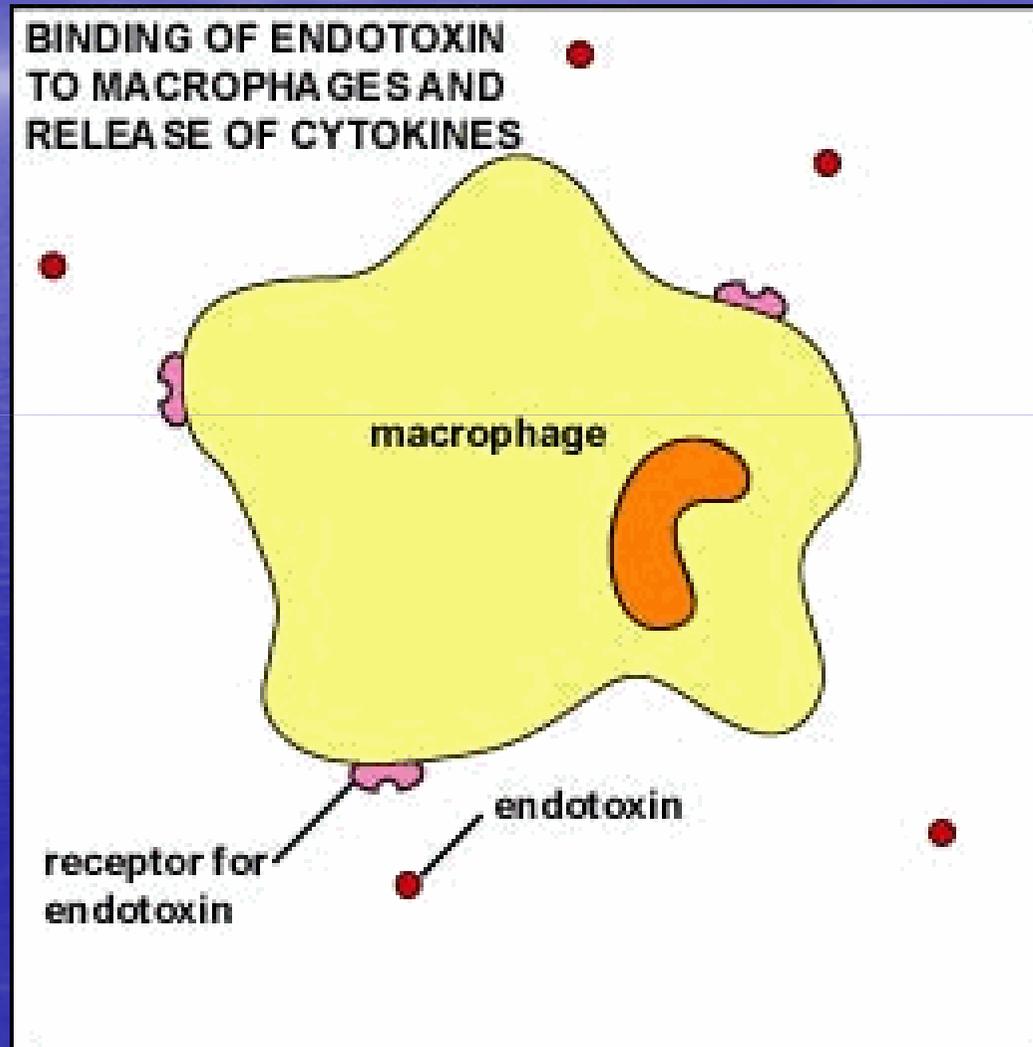
- La lisi dei batteri gram-negative causa il rilascio del lipopolisaccaride (LPS; endotossina).
- L'LPS si lega alla LPS-binding protein circolante nel sangue e questo complesso si lega al recettore (CD14) situato sui macrofagi.
- In collaborazione con il recettore (toll-like receptor) TLR-4 consente il rilascio da parte dei macrofagi di regolatori chimici chiamati citochine
 - IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, and PAF.
- Le citochine si legano al recettore per le citochine situato sulla cellula bersaglio ed inizia così il processo infiammatorio (complement pathways e coagulation pathway)

Azione di una endotossina

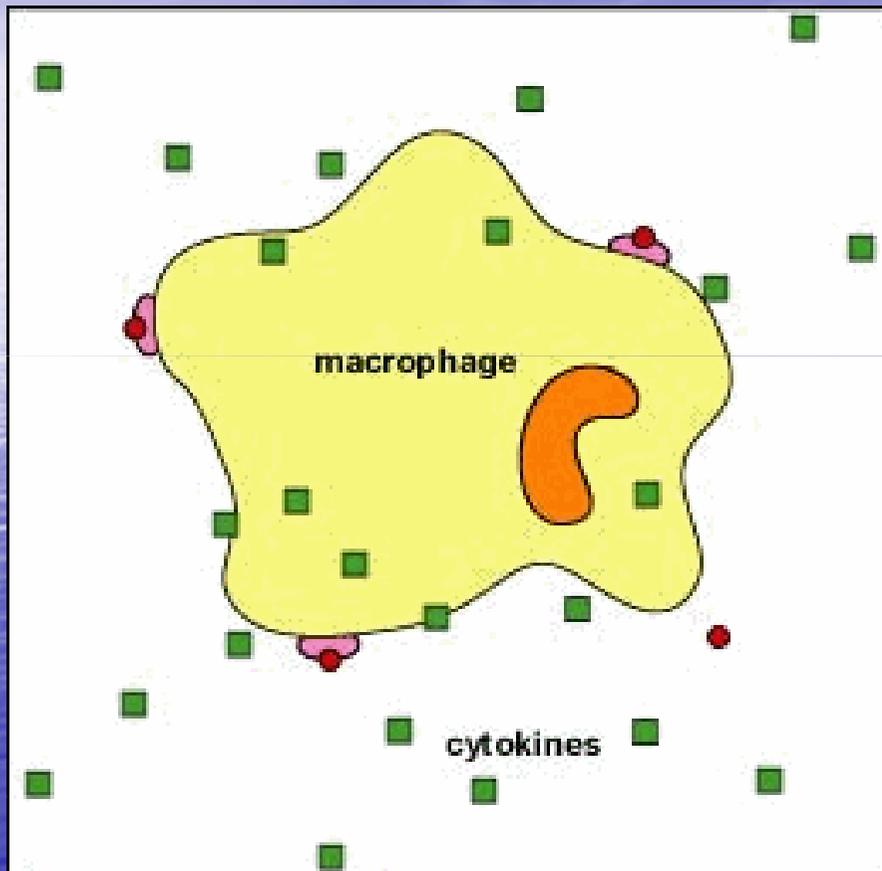


Azione di una endotossina

L'endotossina rilasciata dalla parete cellulare dei batteri Gram-negativi si lega al recettore per l'LPS sulla superficie delle cellule difensive. Questo legame consente il rilascio di citochine quali TNF- α , Il-1, Il-6, e Il-8.

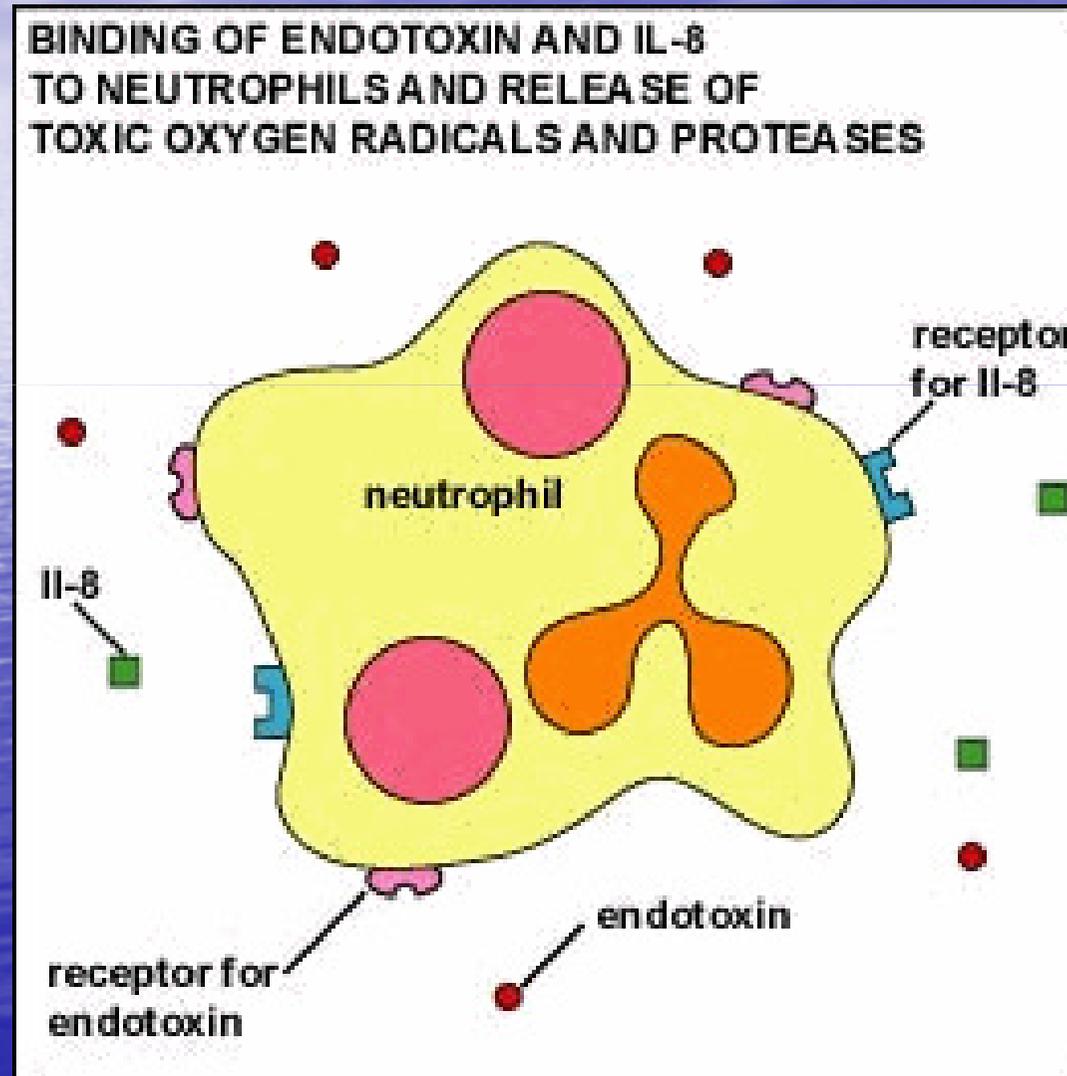


Azione di una endotossina



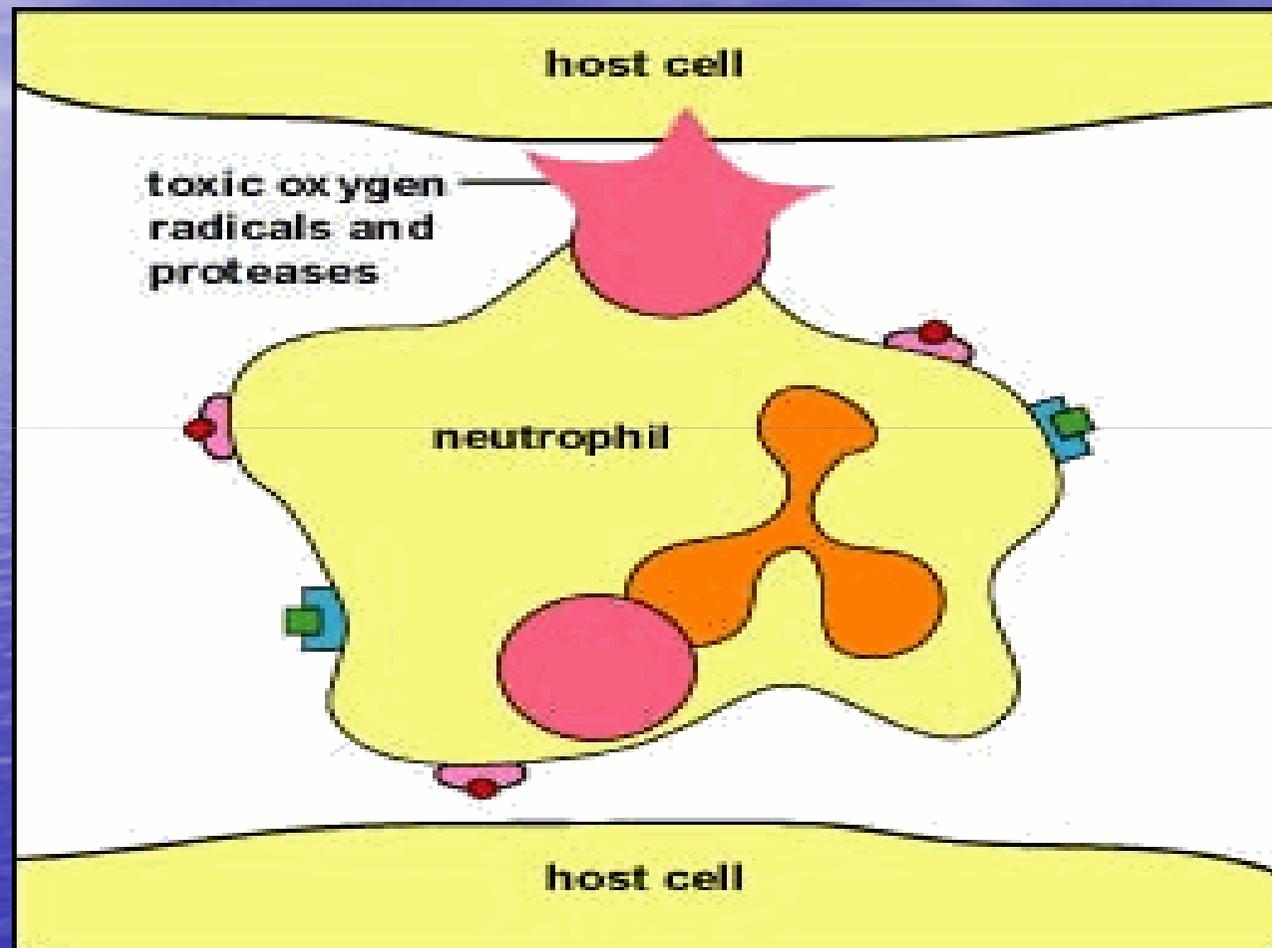
- Le Citochine promuovono l'attivazione delle difese dell'organismo
 - infiammazione, febbre, risposta immunitaria e fagocitosi.
- Rimozione dei batteri Gram-negative
- Se l'infezione da batteri Gram-negative è massiva, le stesse citochine possono risultare dannose
 - Danni vasali
 - Difficoltà respiratorie
 - Distruzione tissutale
 - Ipotensione, shock e morte

Azione di una endotossina



Il legame dell'LPS al recettore cellulare e dell'IL-8 al recettore per IL-8 sulla superficie dei neutrofili determina il rilascio di proteasi e radicali ossigeno

Azione di una endotossina



Questi agenti tossici uccidono non solo i batteri presenti nelle vicinanze ma anche cellule e tessuti circostanti