



CULTURA E VITA
Via Buon Pastore 126 - 41100 Modena

Presidente prof.ssa M.T. Camurri

“Storia della Medicina e Antropologia medica”

Direttore prof. Ugo Fabio

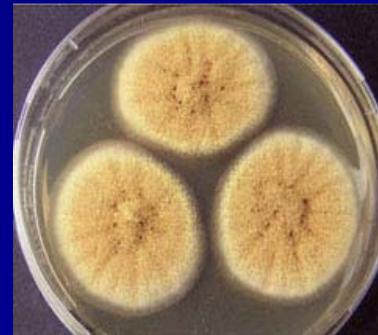
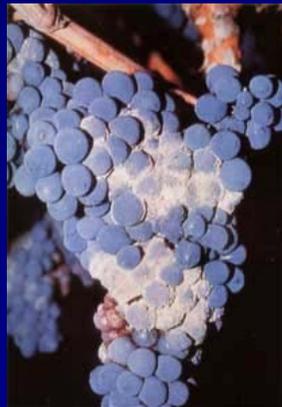
Storia della Micologia: dagli albori alle problematiche odierne

Elisabetta Blasi

Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA



....esistono tanti tipi di funghi!!!!

FUNGHI o MICETI

eterogeneo gruppo di microrganismi

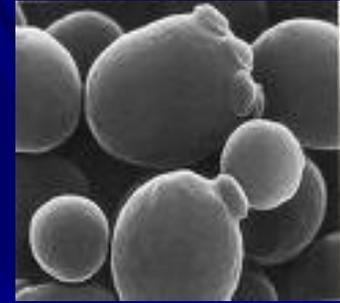
~ 100.000 specie

ampiamente diffusi nell'ambiente



FUNGHI o MICETI

...alcune specie di **grandissima utilità!**
sin dai tempi antichi: pane, birra, vino, formaggi..



S. cerevisiae



..più di recente: antibiotici ...

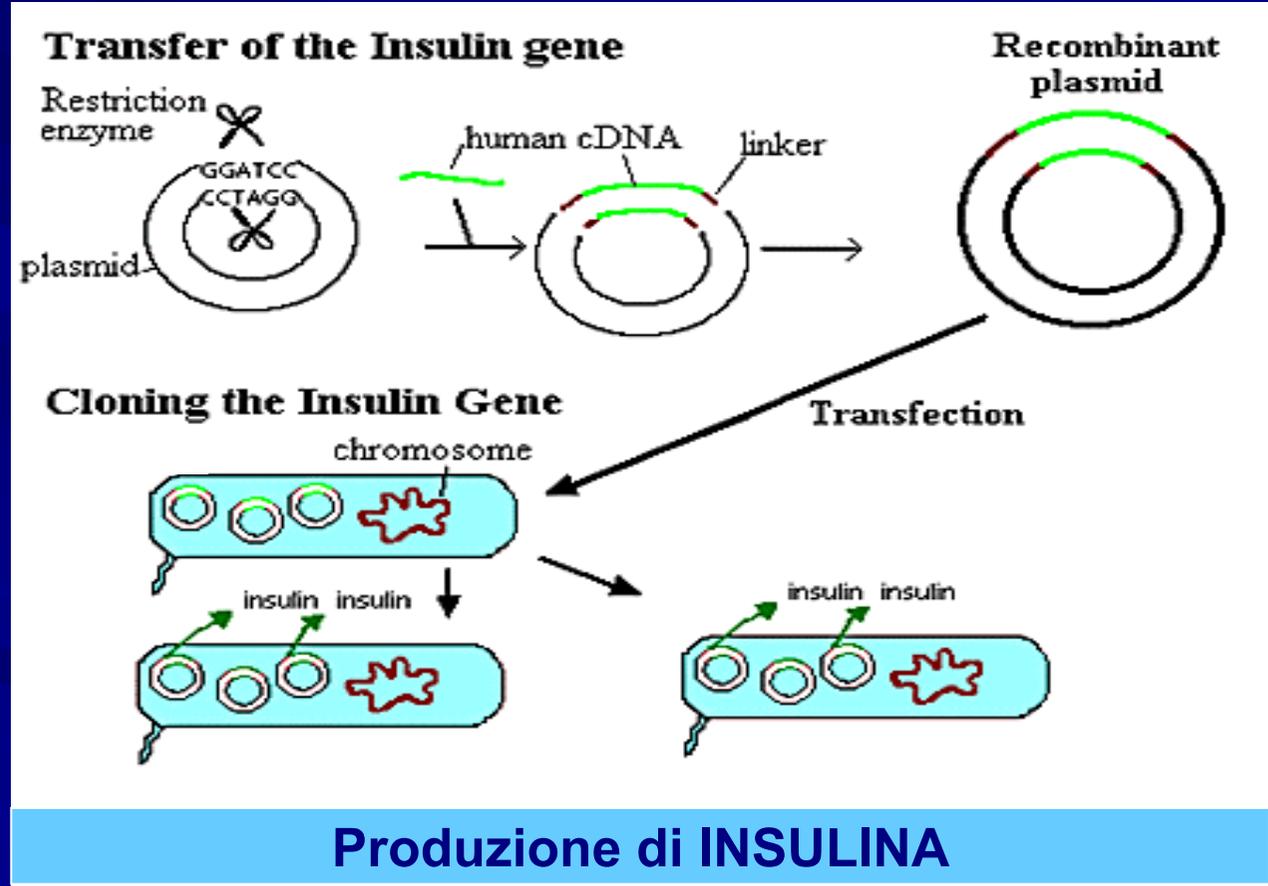
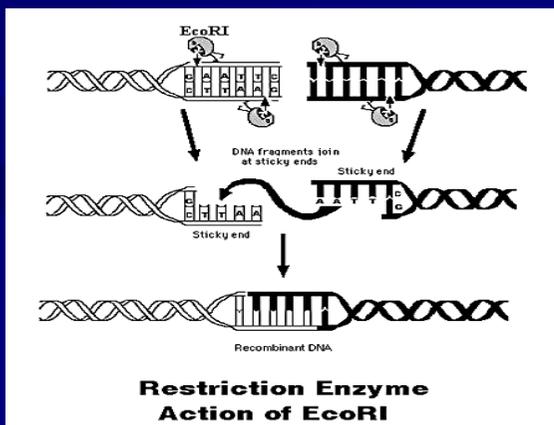
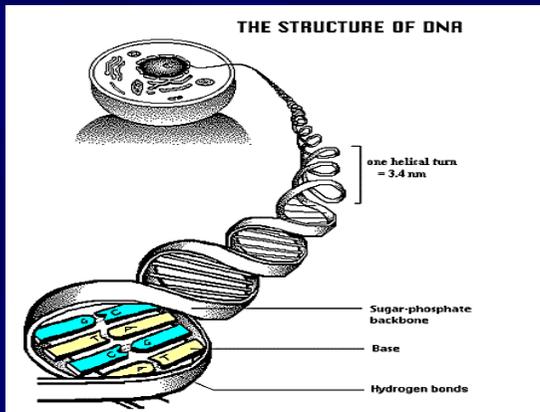


FUNGHI o MICETI



S. cerevisiae

... oggi di grandissima utilità
nel campo delle BIOTECNOLOGIE: a scopo terapeutico



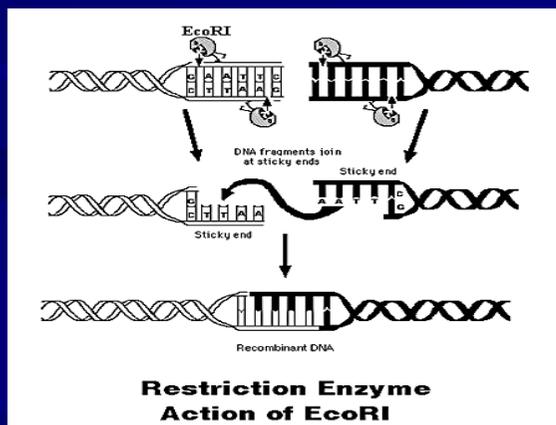
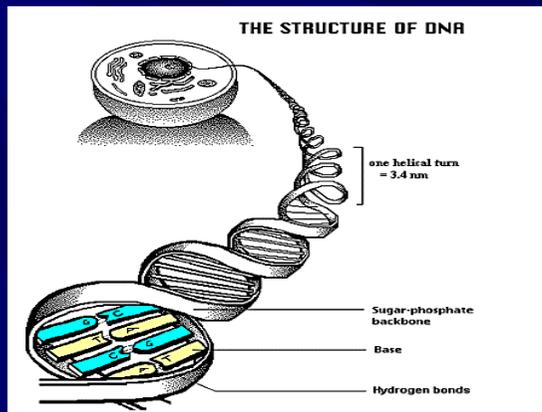
FUNGHI o MICETI



S. cerevisiae

...ancora oggi di **grandissima utilità**

nel campo delle **BIOTECNOLOGIE**: a scopo vaccinale

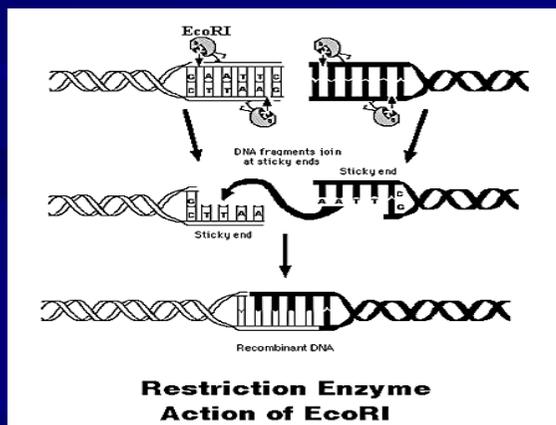
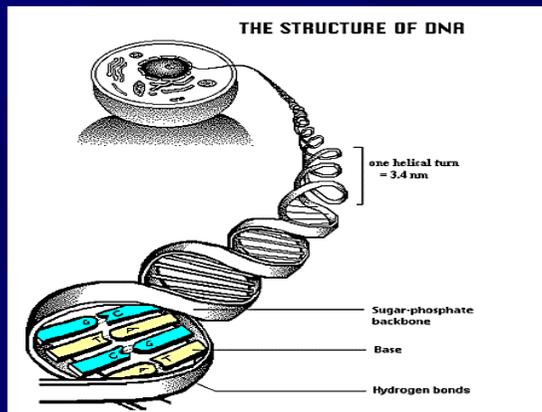


FUNGHI o MICETI

...ancora oggi di grandissima utilità nel campo delle BIOTECNOLOGIE: settore agro-alimentare



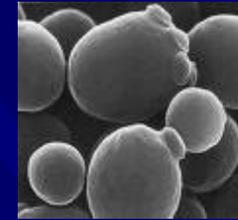
S. cerevisiae



Piante transgeniche

FUNGHI o MICETI

..altre ~ 300 specie patogene



piante



animali



uomo

- MICOSI** - infezione endogena o esogena (inalazione, inoculazione)
- spesso **OPPORTUNISTICA** (immunodepressi)
- quadri infettivi con decorso sub-acuto o cronico

MICOTOSSICOSI - ingestione di alimenti contaminati da tossine

MICETISMO - ingestione di funghi velenosi

Micologia = Botanica

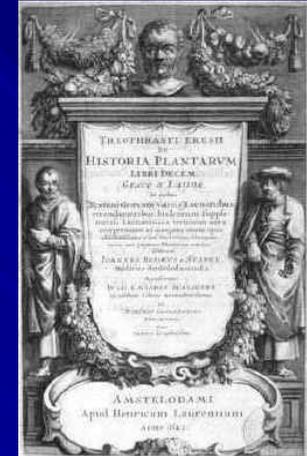
TEOFRASTO (370-287 a.C.) discepolo di Aristotele, considerato il padre della botanica:

definisce i **funghi** "piante imperfette, prive di radici, di foglie, di fiori e di frutti".

CELSUS (Roma, I sed d.C.) nel "*De Re Medicina*" (riscoperto e pubblicato da papa Nicola V nel '400) descrive il "ringworm", la candidosi orale, ecc...

GALENO (129-200 d.C.), medico greco di Pergamo, operante a Roma al tempo di Marco Aurelio

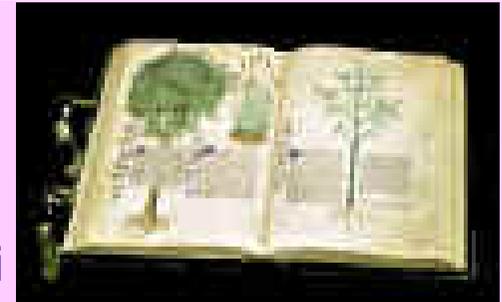
1. Individua tre generi di funghi: **Ovoli, Porcini e Mykés**
2. Giudica i funghi non nutrienti, indigesti e pericolosi: descrive la sintomatologia delle **intossicazioni**



Micologia = Botanica



PLINIO IL VECCHIO (Como 23-79 d.C.) scrive la "Historia naturalis" in 37 libri, la quintessenza del sapere naturalistico del tempo.



Sconsiglia l'uso dei **Boleti** che possono diventare velenosi

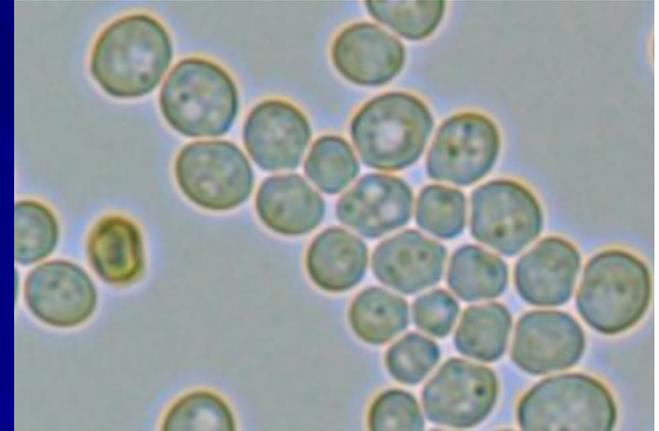
- in vicinanza di chiodi da scarpa, ferri arrugginiti e panni fradici;
- nelle vicinanze di qualche tana di serpente,

Si cimenta a parlare dei tartufi, che nascono in autunno dopo il temporale...

Dal suo lavoro traspare una qualche intuizione riguardo al fenomeno del **saprotitismo** e della **simbiosi (Micorrize)**

Micologia: primi passi...

MALPIGHI e LEEUWENHOEK (1600)
prime osservazioni di miceti al microscopio:
Saccharomyces (birra) e *Phragmidium* (ruggine delle rose)



LAZZARO SPALLANZANI (Scandiano, MO, 1729-99)
confuta sperimentalmente la teoria della “generazione spontanea”
(..le muffe non compaiono sul materiale organico marcescente se non sono presenti le spore fungine)

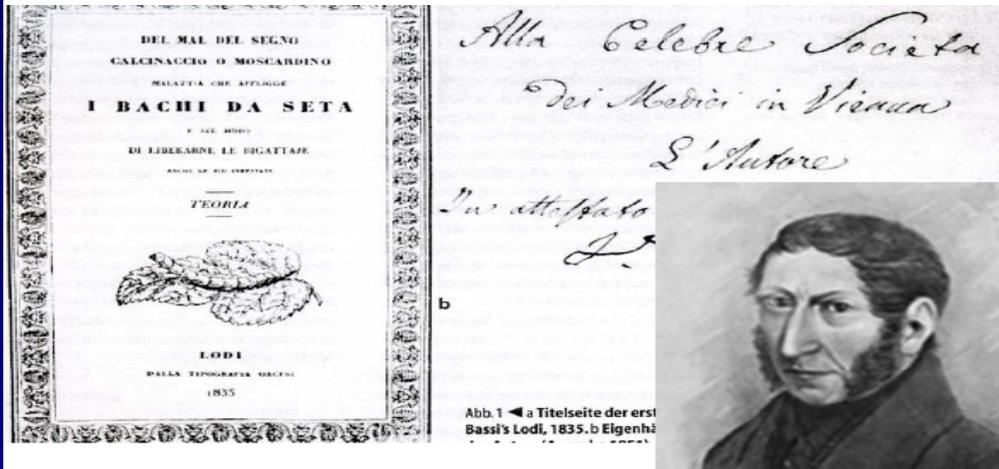
ELIAS FRIES (Svezia 1797-1878): pietra angolare della
micologia moderna classificazione basata su “filogenesi”

Micologia: scienza a sè

Nel '800: L'industria della seta, italiana e francese, è in grave crisi.....

distrutti gli allevamenti del baco da seta, in particolare della larva *Bombyx mori*

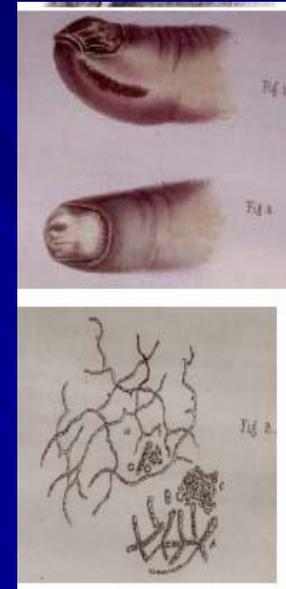
AGOSTINO BASSI nel 1835 identifica "...una pianta del genere crittogame, un **FUNGO PARASSITA** del baco da seta"....
(mal del calcinaccio, moscardino)



Beauveria bassiana:
1° agente infettivo
nell'animale

I miceti patogeni per l'uomo

1839: un dermatofita (*Trichophyllum*) riconosciuto come 1° agente di **malattia nell'uomo** (onicomicosi)



1856: un fungo filamentoso (*Aspergillus*) in un caso di **aspergillosi polmonare**



Case of pulmonary aspergillosis
(Arch. path. Anat. 9 (1856) 557 – 593)

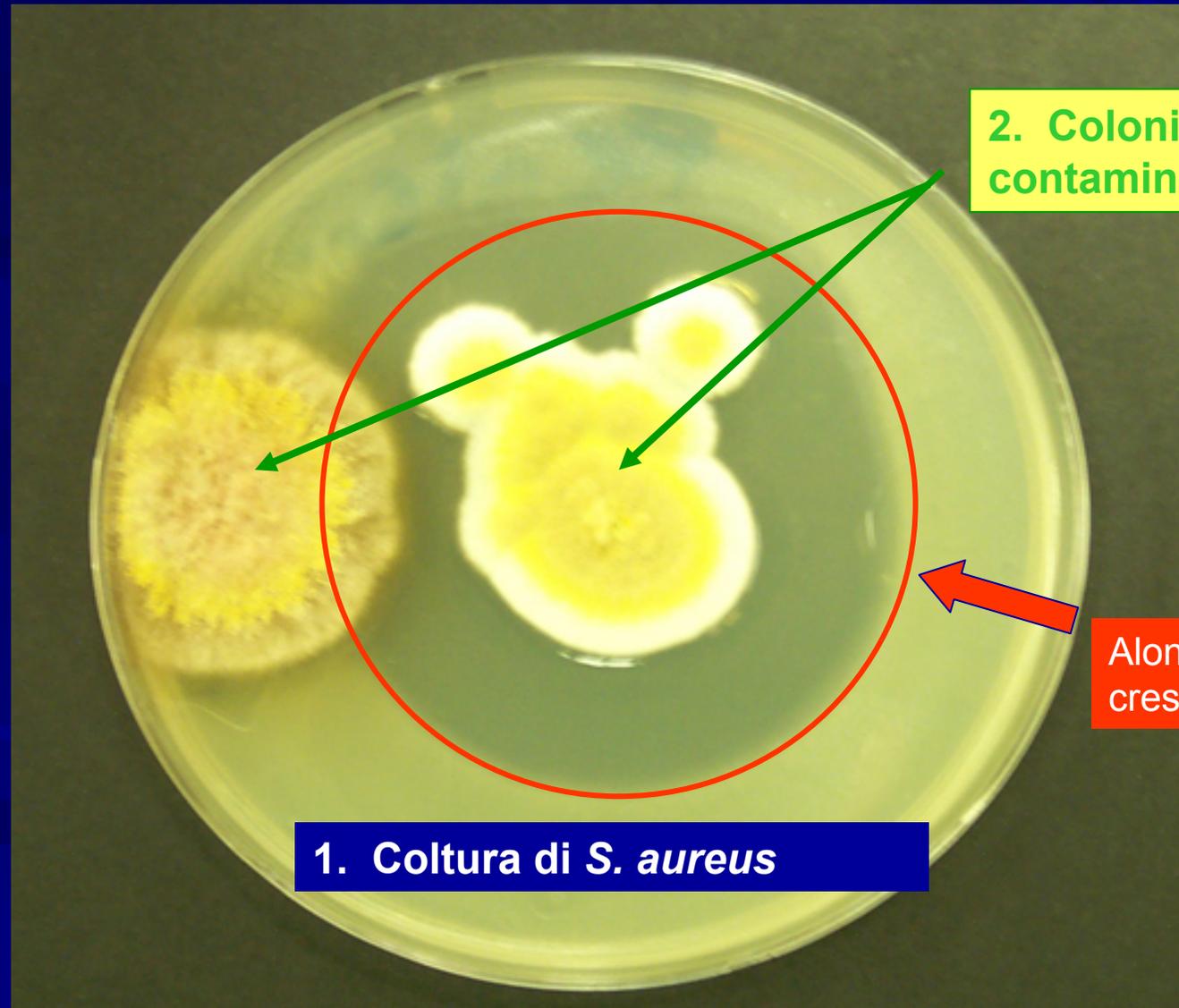


Raymond Sabouraud 1864-1938 medico francese, specializzato in Dermatologia e Micologia: inventa un metodo di **coltura per selezionare i funghi** in vitro (basso pH, alta concentrazione di zuccheri)

Berlin,
Druck und Verlag von Georg Reimer.
1856.



1928: **FLEMING** scopre l'effetto antibatterico di una muffa (*Penicillium notatum*): INIZIO DELL'ERA ANTIBIOTICA



2. Colonie di funghi contaminanti

1. Coltura di *S. aureus*

Alone di inibizione della crescita batterica

Ancora un po' di storia dei FUNGHI o MICETI...

Anni 1930-1950

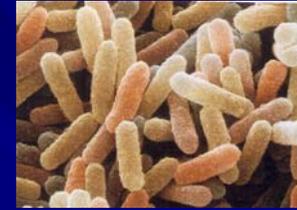
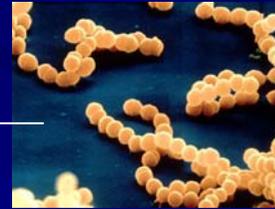
- Sviluppo dei primi saggi per la diagnostica di laboratorio
- Primi studi epidemiologici (prevalenza delle micosi)

MONDO BIOLOGICO:

Classificazione in 5 REGNI ed AGENTI INFETTIVI

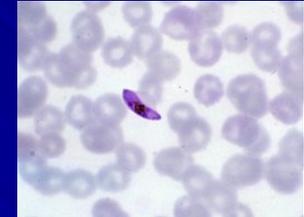
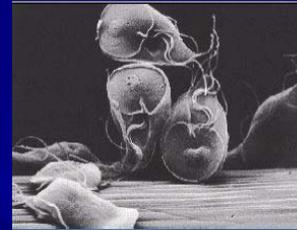
1. PROCARIOTI

batteri



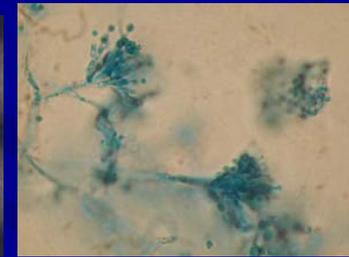
2. PROTISTI

parassiti protozoi



3. FUNGHI o
MICETI

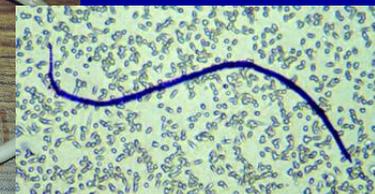
lieviti muffe



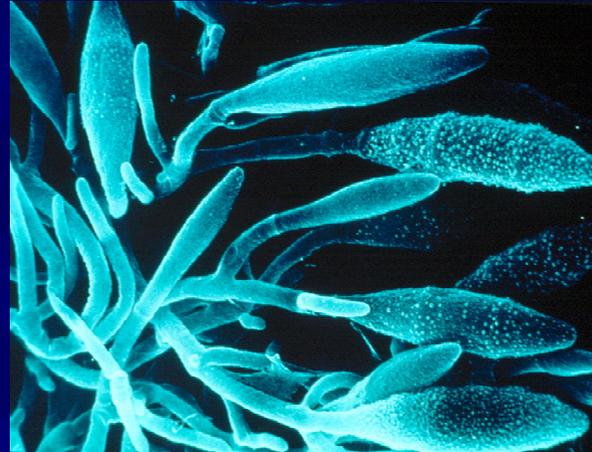
4. PIANTE

5. ANIMALI

parassiti metazoi

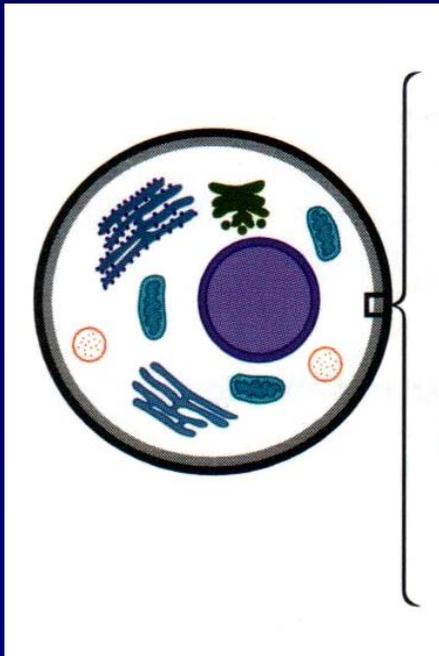


I funghi o miceti: caratteri generali



- **Organismi eucarioti (macroscopici e microscopici)**
- **Unicellulari (lieviti) o pluricellulari (muffe)**
- **Riproduzione sessuata (spore) e/o asessuata (conidi)**
- **Chemoeterotrofi**
- **Immobili**
- **Saprofiti, simbionti o parassiti**

I funghi o miceti: struttura cellulare



**CELLULA
EUCARIOTICA**



CAPSULA

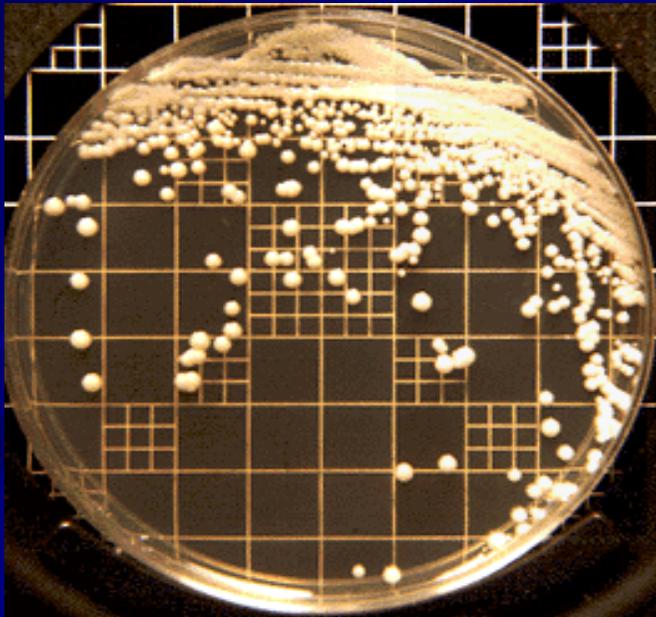
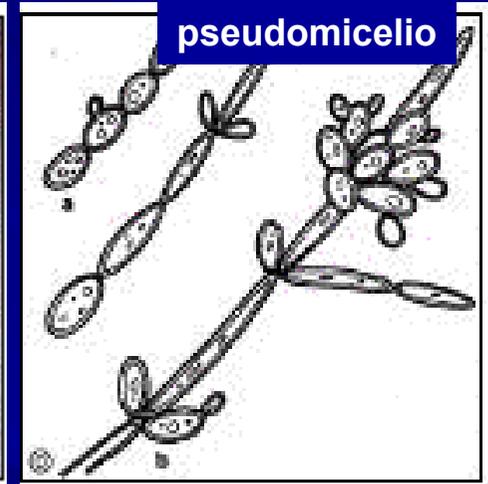
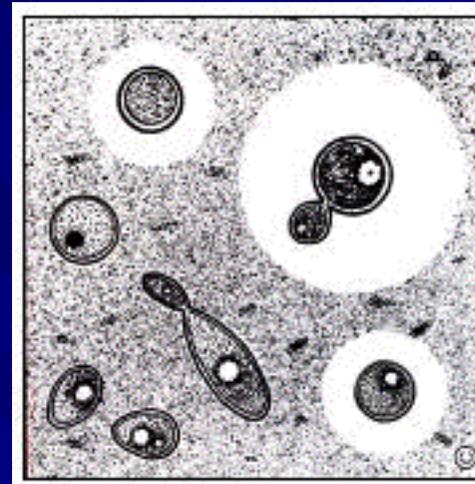
- Struttura di natura polisaccaridica
- Può rivestire la cellula in forma parassitaria (**infezione**)
- Funzioni simili a quelle della capsula batterica (**virulenza**)

MORFOLOGIA DELLA CELLULA FUNGINA

corpo fungino = tallo (θαλλός: germoglio)

1. Tallo unicellulare: LIEVITO

- singole cellule rotonde od ovali: blastocellule
- riproduzione per gemmazione
- formazione di pseudomicelio



Candida albicans
YAD agar (yeast extract /glucose)

colonie cremose (lievito)

← in ambiente permissivo per la crescita
(in natura o "in vitro" in laboratorio)

MORFOLOGIA DELLA CELLULA FUNGINA

corpo fungino = tallo (θαλλός: germoglio)

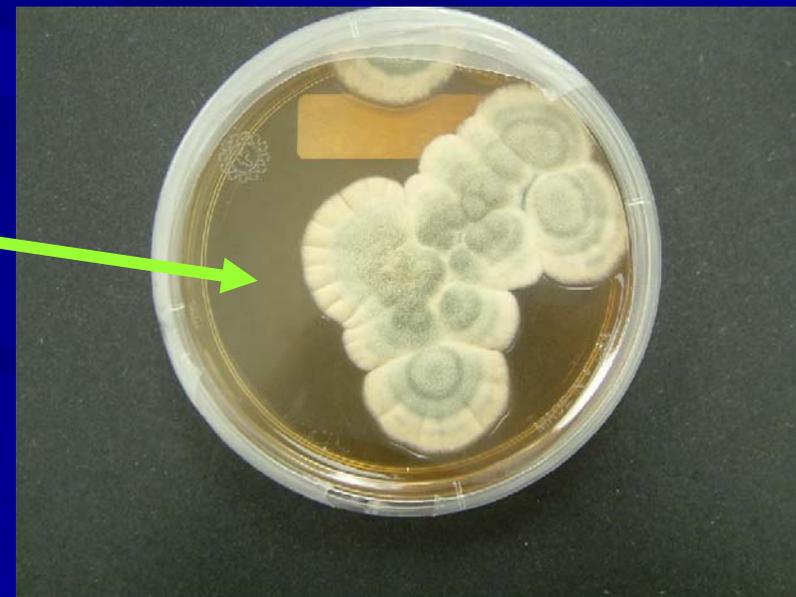
2. MUFFA: tallo pluricellulare

- elementi filamentosi pluricellulari (ife)
- setti trasversali, ramificazioni
- ife fertili > SPORE > RIPRODUZIONE
- formazione di micelio



colonie cotonose (muffe)

In natura le colonie fungine possono assumere dimensioni notevolissime



MORFOLOGIA DELLA CELLULA FUNGINA

corpo fungino = tallo (θαλλός: germoglio)

Saprofita (25°C)

Parassita (37°C)

3. FUNGHI DIMORFI

Capacità di svilupparsi nelle 2 forme:

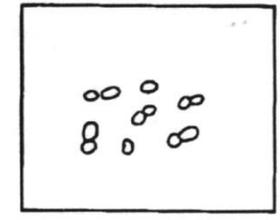
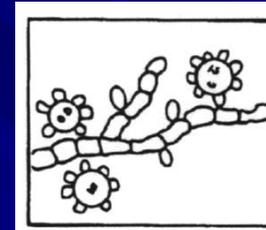
MUFFA e/o LIEVITO

a seconda delle condizioni (temperatura e fattori nutrizionali)

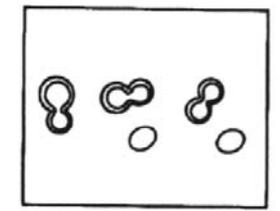
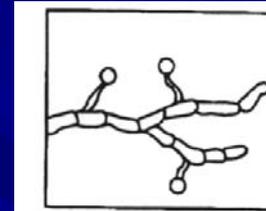
1. MUFFA (con spore infettanti) = AMBIENTE

2. LIEVITO = ORGANISMO UMANO

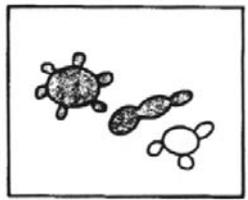
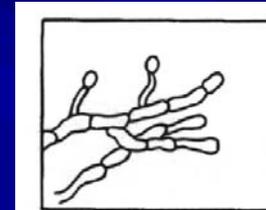
FORME SISTEMICHE GRAVI
per introduzione di spore ambientali



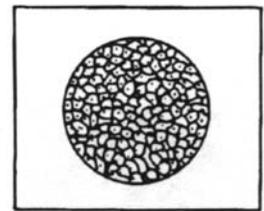
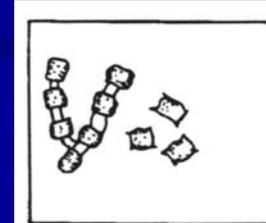
Histoplasma capsulatum



Blastomyces dermatitidis



Paracoccidioides brasiliensis



Coccidioides immitis

Modalità di infezione fungina

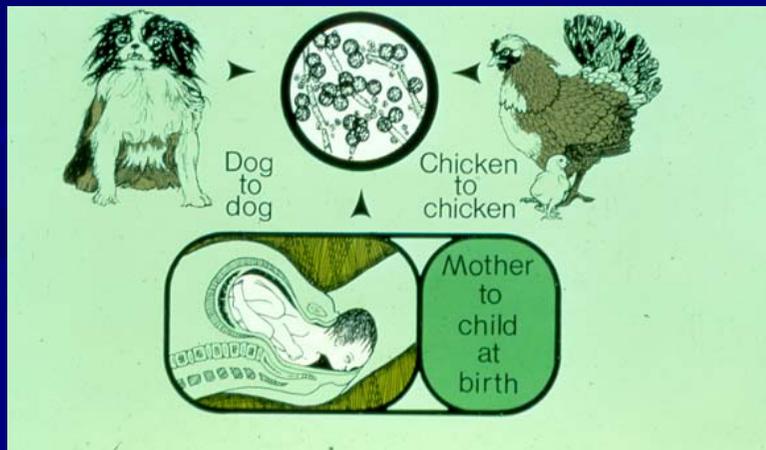
Cryptococcus neoformans



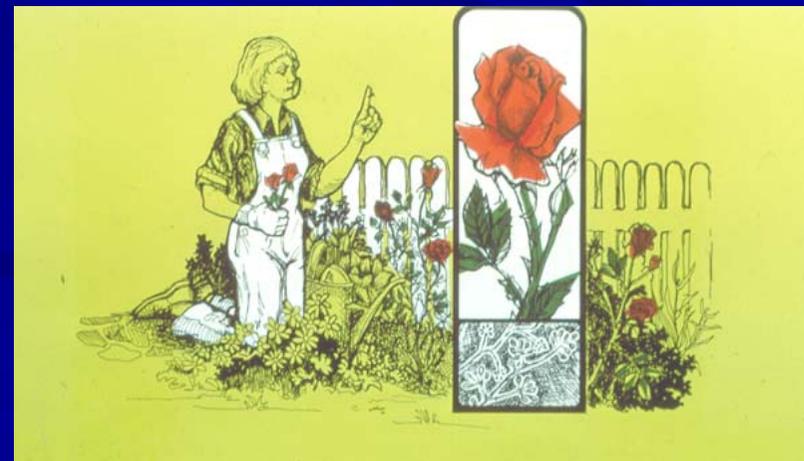
Aspergillus fumigatus



Candida albicans



Sporothrix schenckii



FATTORI DI VIRULENZA FUNGINI

a) STRUTTURE CELLULARI

- capsula (**azione antifagocitaria**)
- mannani, glucani, mannoproteine, lipidi (**adesività alle cell.epiteliali**)
- chitina (**adesività alle cell. epiteliali**)

b) PRODUZIONE DI ENZIMI IDROLITICI (**invasività**)

- proteasi, fosfolipasi, ecc. (*C.albicans*)
- serinproteasi (*Aspergillus*)
- cheratinasi (dermatofiti)
- fenolo-ossidasi (*Cryptococcus*)

c) PRODUZIONE DI TOSSINE (*C. albicans, Aspergillus spp.*)

d) DIMORFISMO

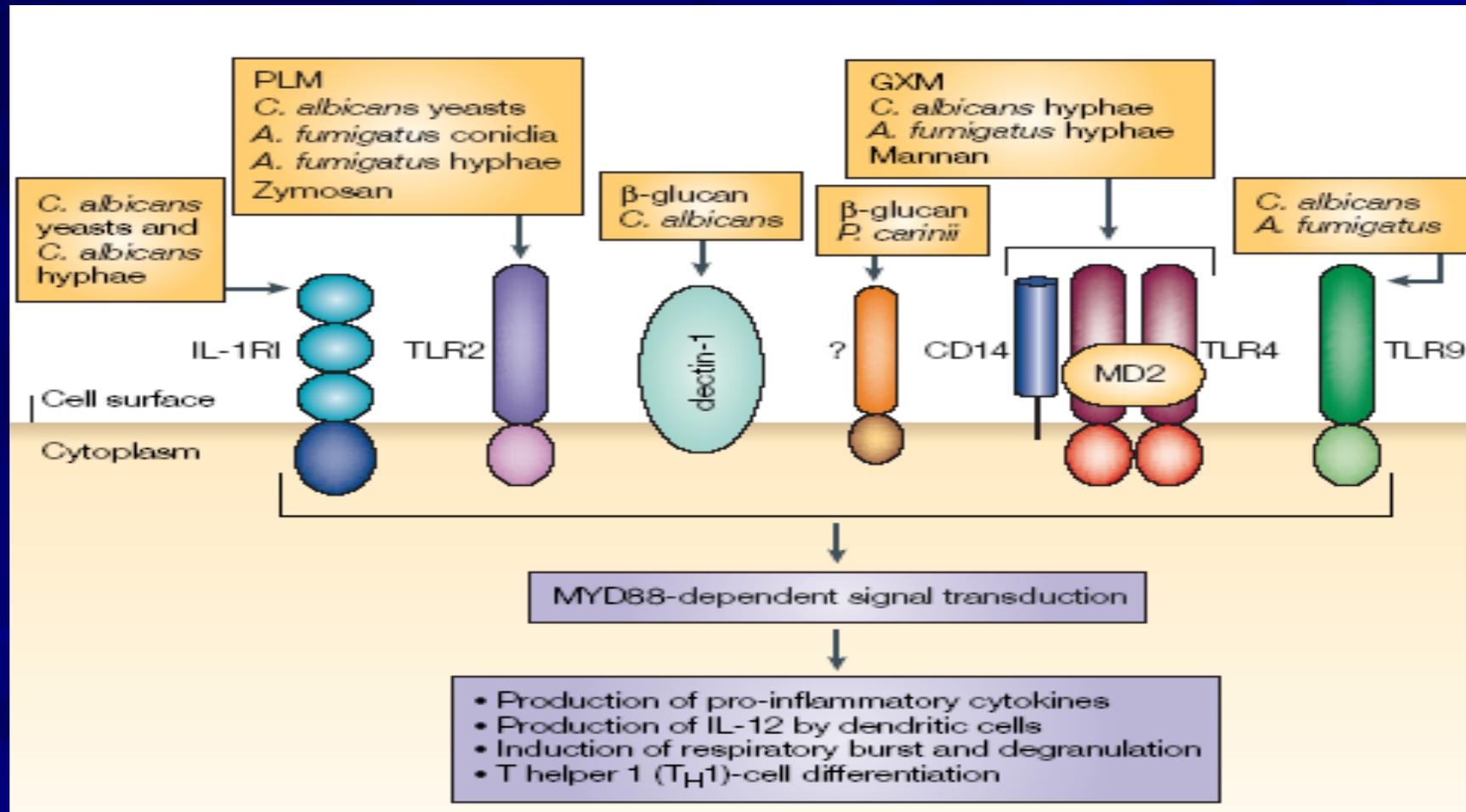
- modificazione di forma/struttura/antigeni
(**adesività, elusione delle difese fagocitarie e immunitarie ecc..**)
- piccola dimensione degli elementi lievitiforni
(**facilità di trasmissione ed infezione**)

DIFESE DELL'OSPITE nei confronti dell'infezione fungina

- **Barriere meccaniche**
- **Fagocitosi e killing intracellulare**
(spore, lieviti, frammenti ifali)
- **Azione extracellulare** (sostanze fungicide)
- **Immunità adattativa**
 - umorale (anticorpi)
 - cellulo-mediata

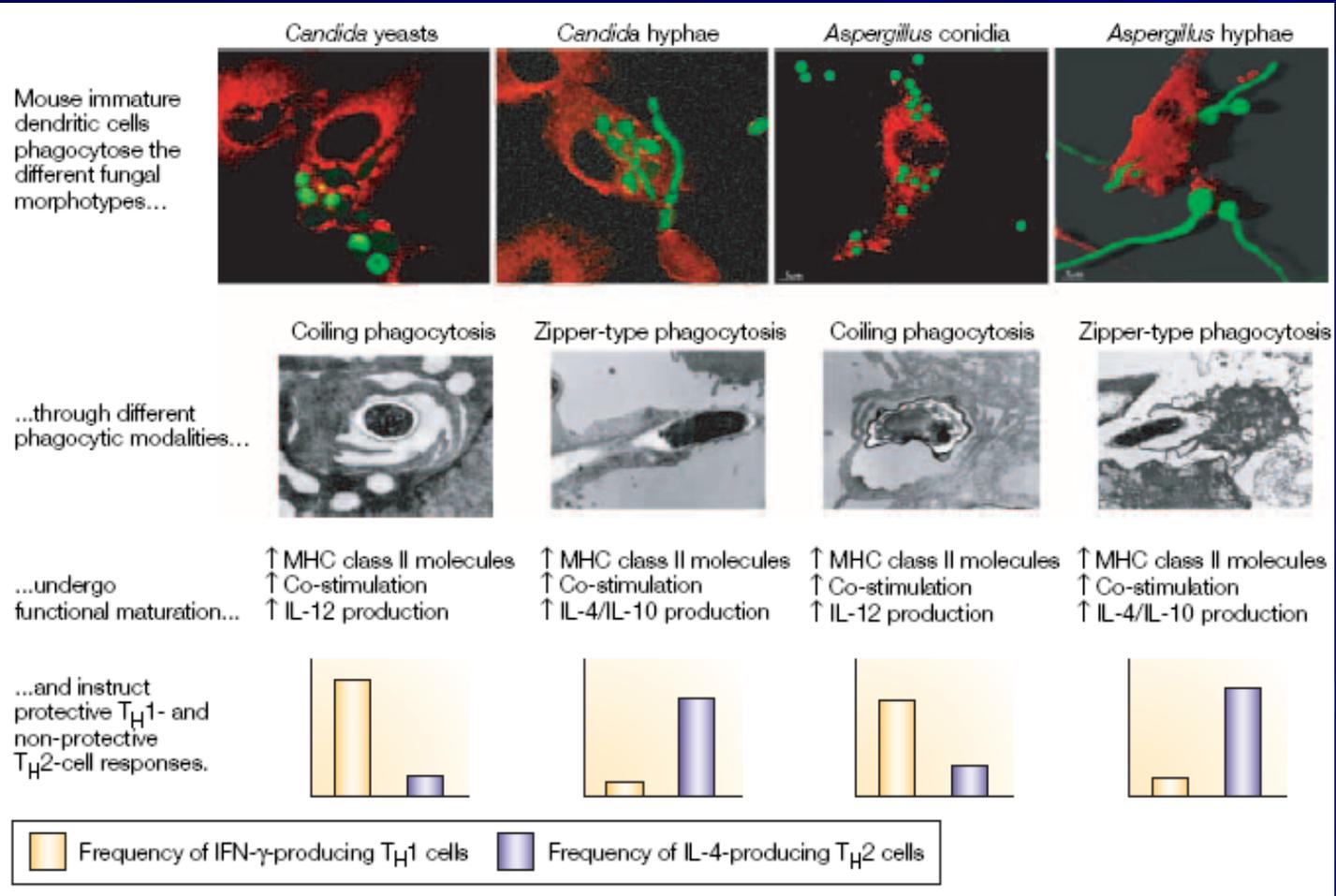
Interazione fungo-ospite:

1. riconoscimento/legame



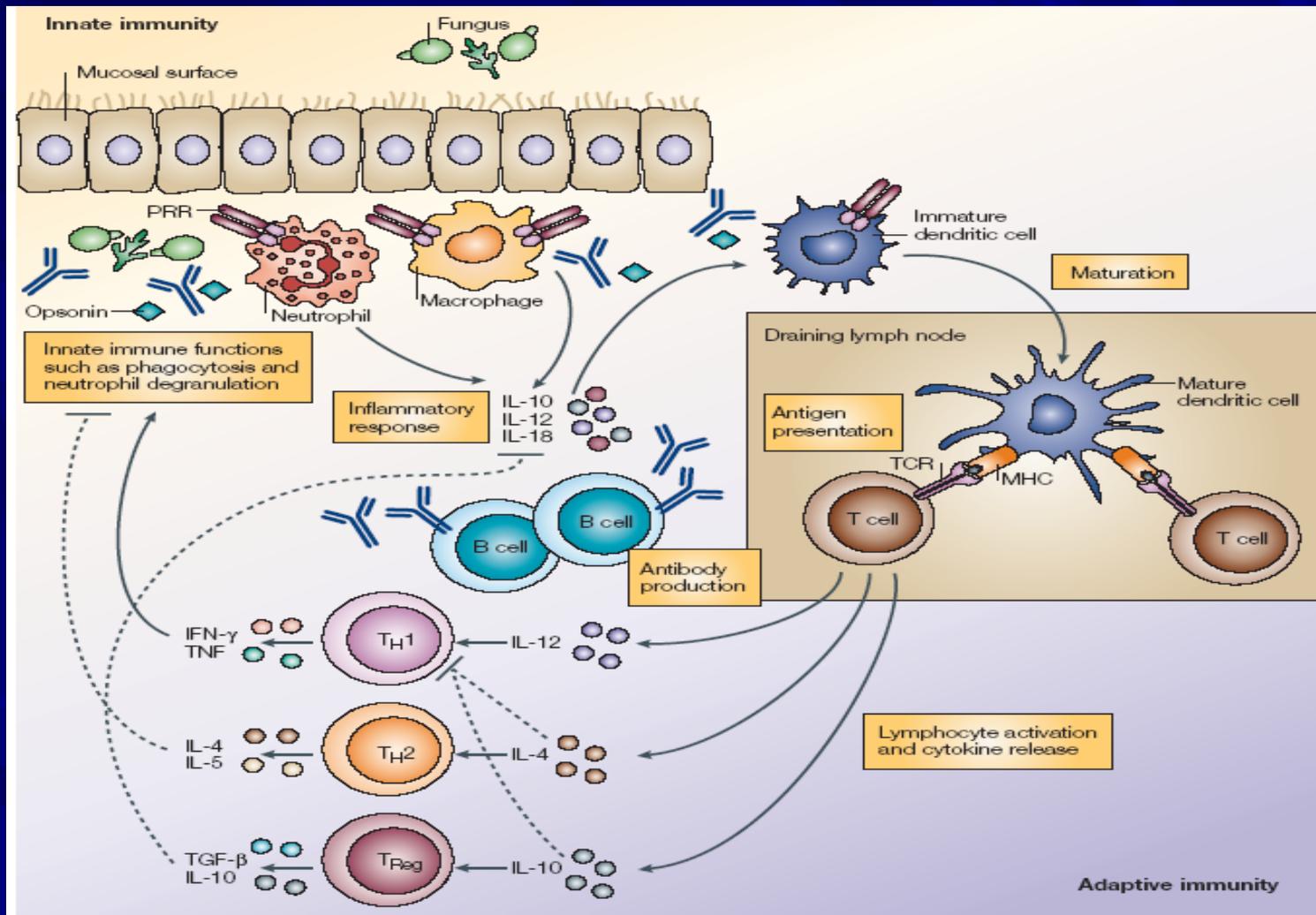
Interazione fungo-ospite:

2. fagocitosi



Interazione fungo-ospite:

3. risposta immune



INFEZIONE DA MICETI

1. MICOSI SUPERFICIALI: strati cornei della cute

2. MICOSI MUCO-CUTANEE: tessuti cheratinizzati della cute, annessi cutanei e mucose, con danni tessutali

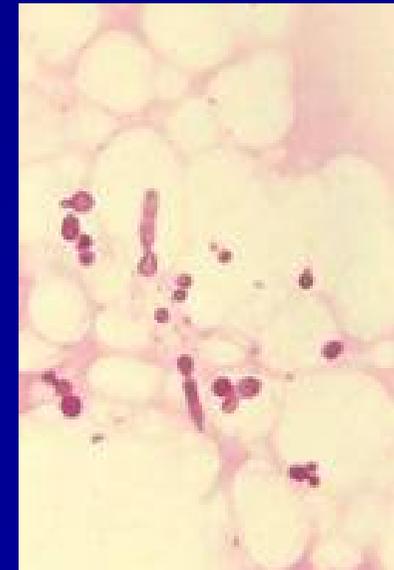
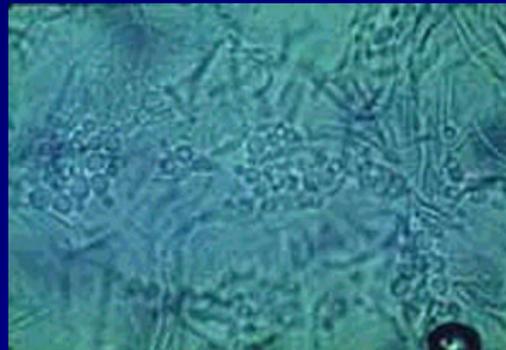
3. MICOSI SOTTOCUTANEE: cute e tessuti sottocutanei, per inoculazione traumatica del micete; forme localizzate o diffuse

4. MICOSI PROFONDE: infezioni primariamente polmonari che possono diffondere per via ematica con coinvolgimento di svariati organi

PITIRIASI

Malassezia furfur (ex *Pityrosporum*)

- **Lievito lipofilo** (in coltura su terreni con olio d'oliva)
- **Commensale cutaneo**
- **Interferisce con la normale pigmentazione cutanea**



CANDIDOSI



Mughetto



Onissi



Perionissi



Candidosi perianale

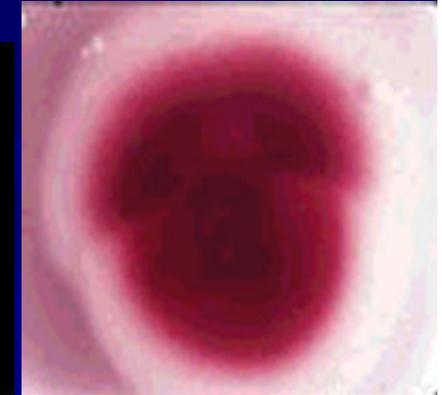
DERMATOFITI: TRICHOPHYTON



Tinea pedis



T. mentagrophytes



T. rubrum

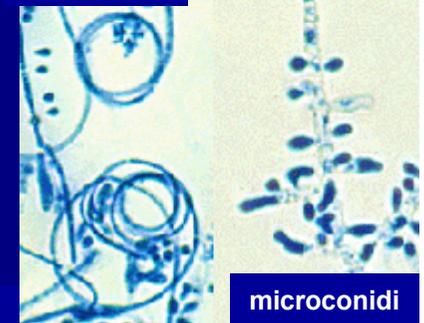


Tinea unguium

aleurie a sigaro o a matita



ife a spirale



microconidi

Afezioni di Cute, Unghie, peli (metabolizzano la cheratina)

- ***T. rubrum*** antropofilo, il più frequente come causa di Tinea corporis
- ***T. mentagrophytes***, zoofilo, causa di Tinea corporis
- ***T. tonsurans***, antropofilo, colpisce il cuoio capelluto; in espansione per i flussi migratori

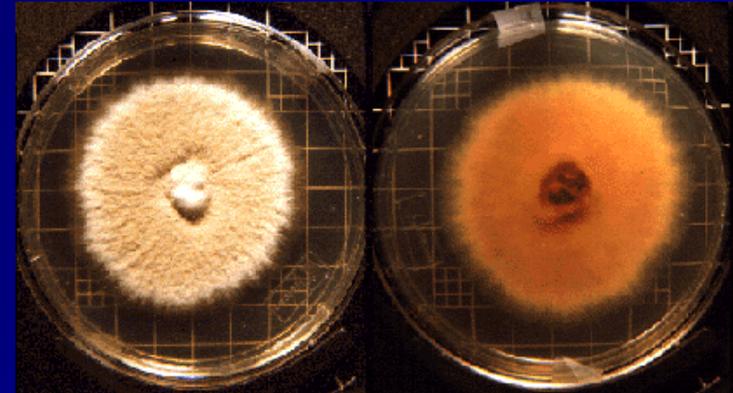


Tinea capitis

DERMATOFITI: MICROSPORUM

Numerose specie

In Italia, specie più diffusa: *Microsporum canis*
(da contatto con animali: zoofila)



surface undersurface
Microsporum canis - Sabouraud agar



Tinea corporis



Tinea capitis

Lesioni da *M. canis*



aleurie affusolate
microconidi assenti

MICOSI PROFONDE

Micosi opportunistiche



funghi saprofiti o commensali nell'ospite debilitato

(**SOGGETTI A RISCHIO**)

- alterazioni della flora batterica residente (trattamento antibiotico)
- radio/chemioterapia
- steroidi o altri farmaci immunosoppressori
- alterazioni del sistema immune (patol endocrine, immunitarie, AIDS)

CANDIDA

Mortality Associated With Hematogenous Invasion by *Candida* Species

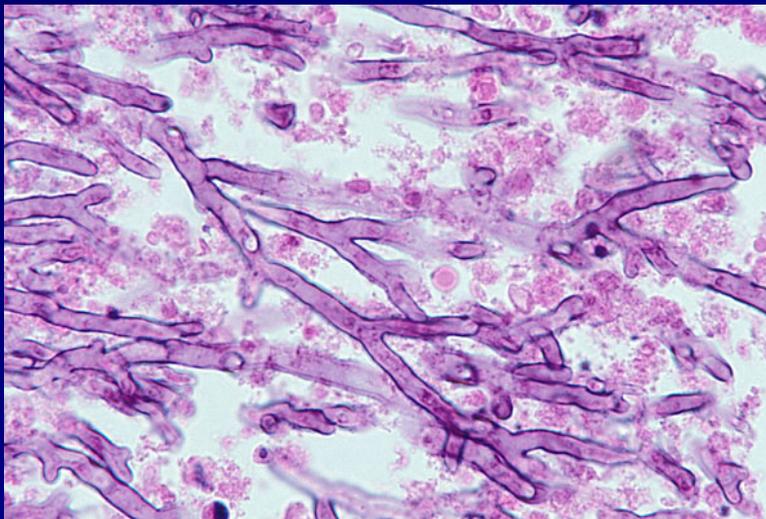
| | Episodes (n) | Deaths (n) | Mortality (%) |
|------------------------|-----------------|---------------|------------------|
| <i>Candida</i> species | 81 | 31 | 38.2 |
| <i>C albicans</i> | 30 | 11 | 36.6 |
| <i>C glabrata</i> | 25 | 15 | 60.0 |
| <i>C parapsilosis</i> | 14 | 3 | 21.4 |
| <i>C tropicalis</i> | 6 | 3 | 50.0 |
| <i>C krusei</i> | 5 | 1 | 20.0 |
| <i>C lusitaniae</i> | 1 | 1 | 100.0 |

ASPERGILLUS

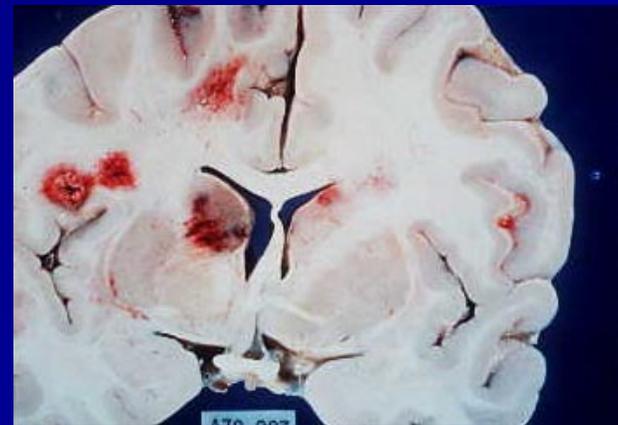
A. fumigatus, *A. niger*, *A. flavus*
A. terreus ecc.

- Larghissima diffusione ambientale
- Inalazione di conidi
- Infezione in immunocompromessi

- > **Forme polmonari**
- > **Forme invasive gravissime**



Infezioni polmonari



Emorragie cerebrali

CRYPTOCOCCUS

C. neoformans

- Presente nell'ambiente (escrementi di volatili)
- Inalazione: infezione polmonare



Il piccione non è infettato dal fungo

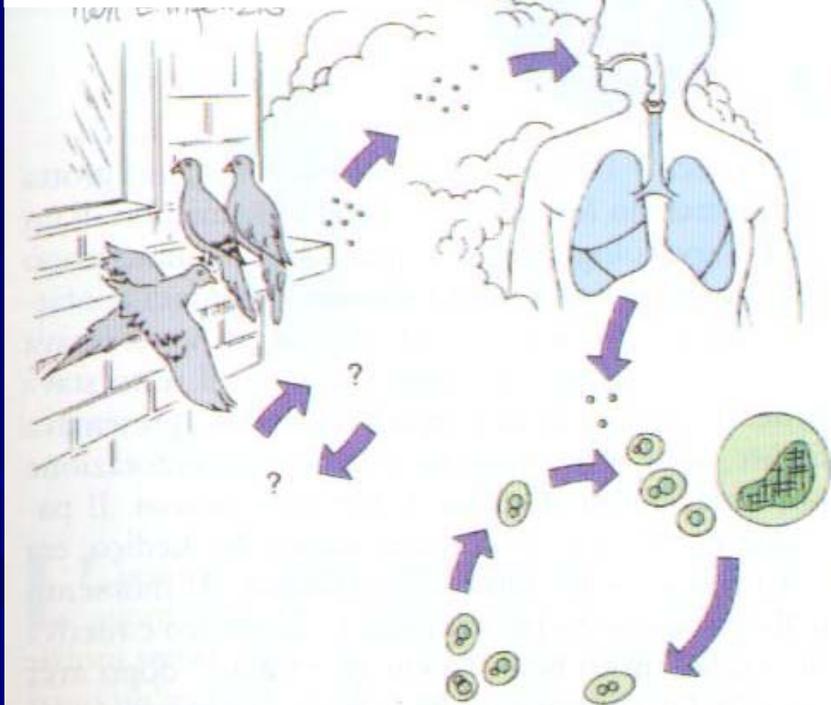
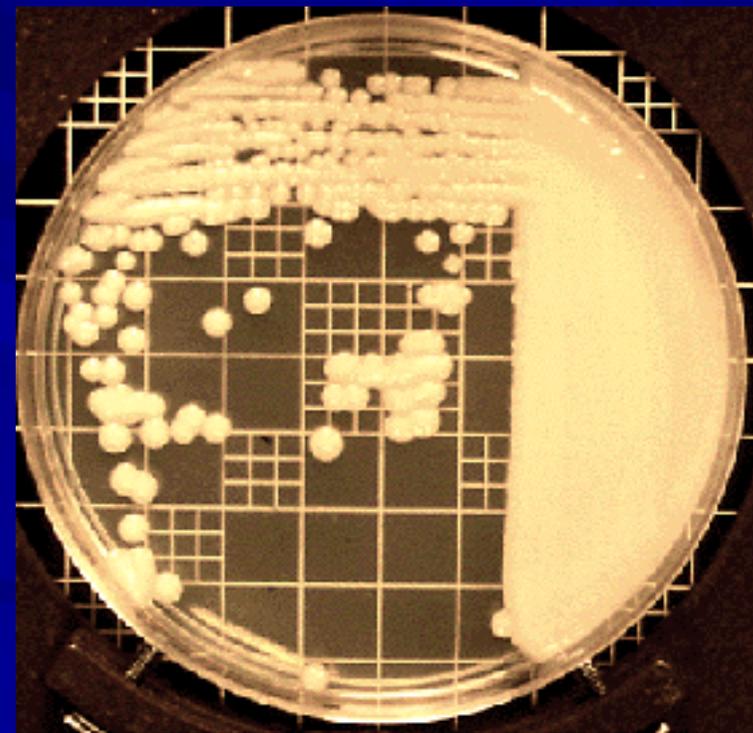


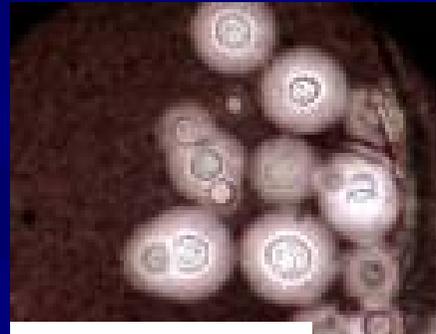
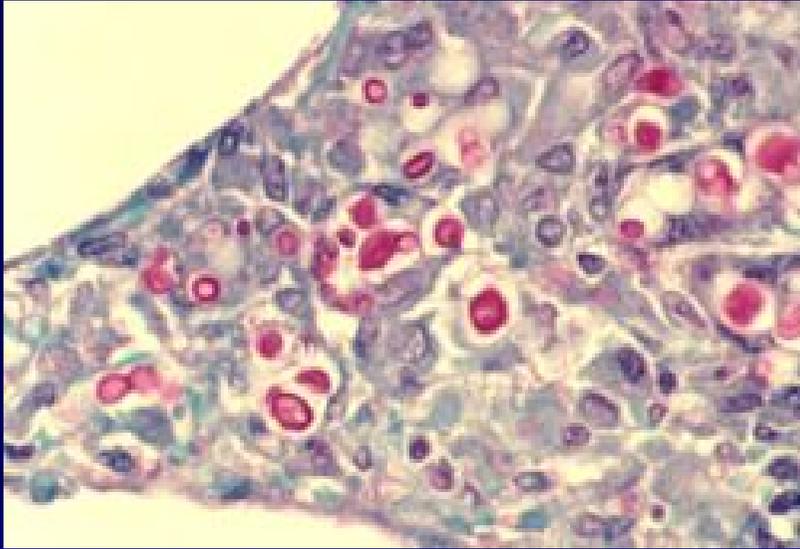
FIGURA 70-15 Storia naturale del ciclo saprofitico e parassitario di *C. neoformans*.



Cryptococcus neoformans
Yeast extract glucose agar

C. neoformans

- Dal polmone: DISSEMINAZIONE



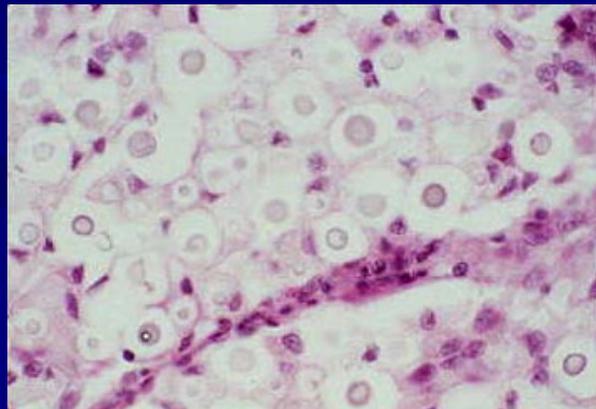
CAPSULA



Meningoencefalite



Forme cutanee



Forme disseminate



CRIPTOCOCCOSI

→ Micosi opportunistica più frequente del SNC

- **DIAGNOSI**

post-invasione del SNC

- **PROGNOSI**

mortalità elevata

- **RECIDIVE**

→ Incidenza

- **AUMENTATA NEI SOGGETTI IMMUNOCOMPETENTI**

- **DIMINUITA NEI pt con HAART**

CRIPTOCOCCOSI CEREBRALE: INVASIONE DEL SNC

→ **Cinetica rapida**

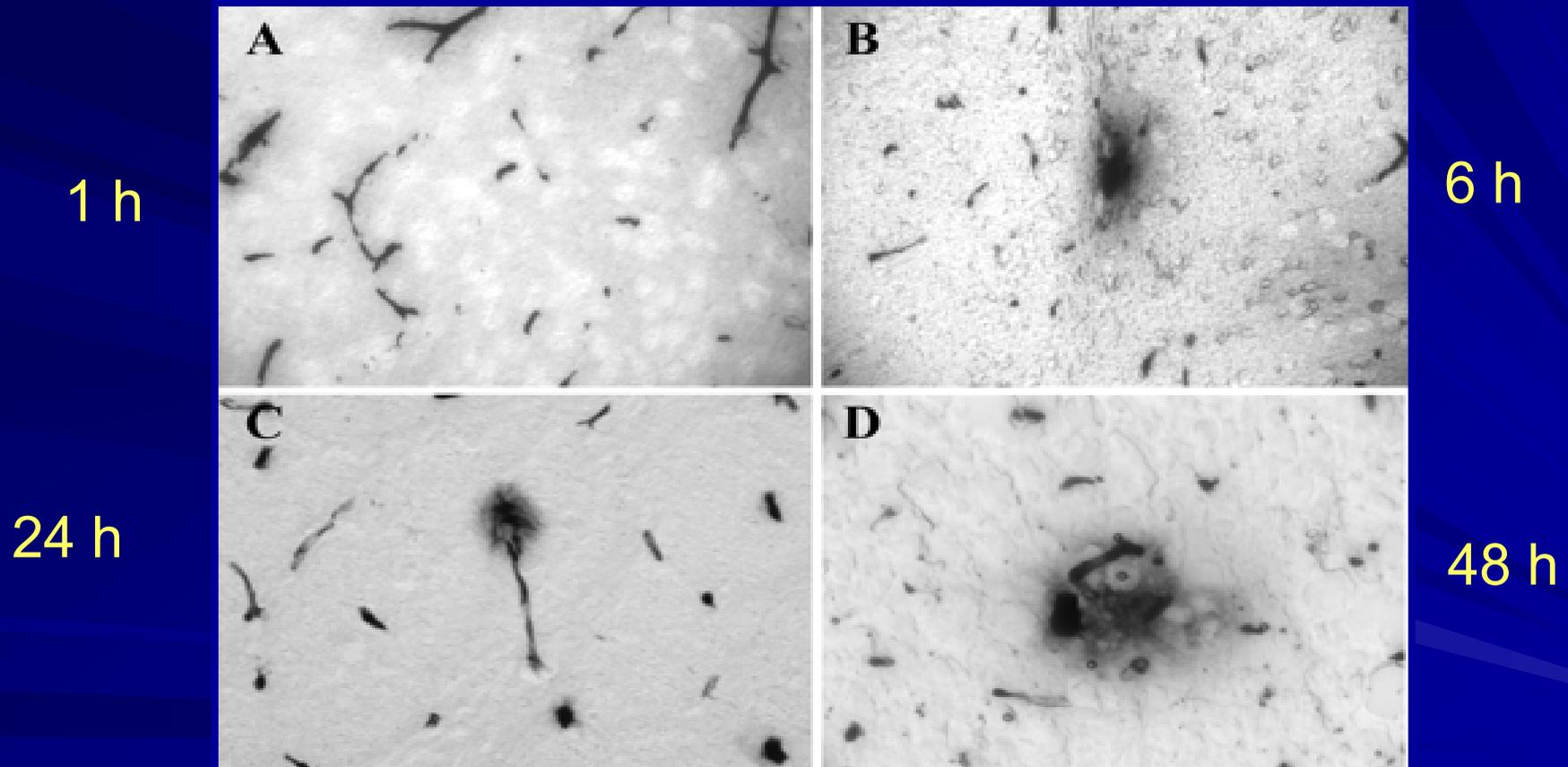
→ **Alterazione BBB**

→ **Immunoreattività locale (microglia)**

→ **Cambiamenti fenotipici di *C. neoformans* (*S* → *R*)**

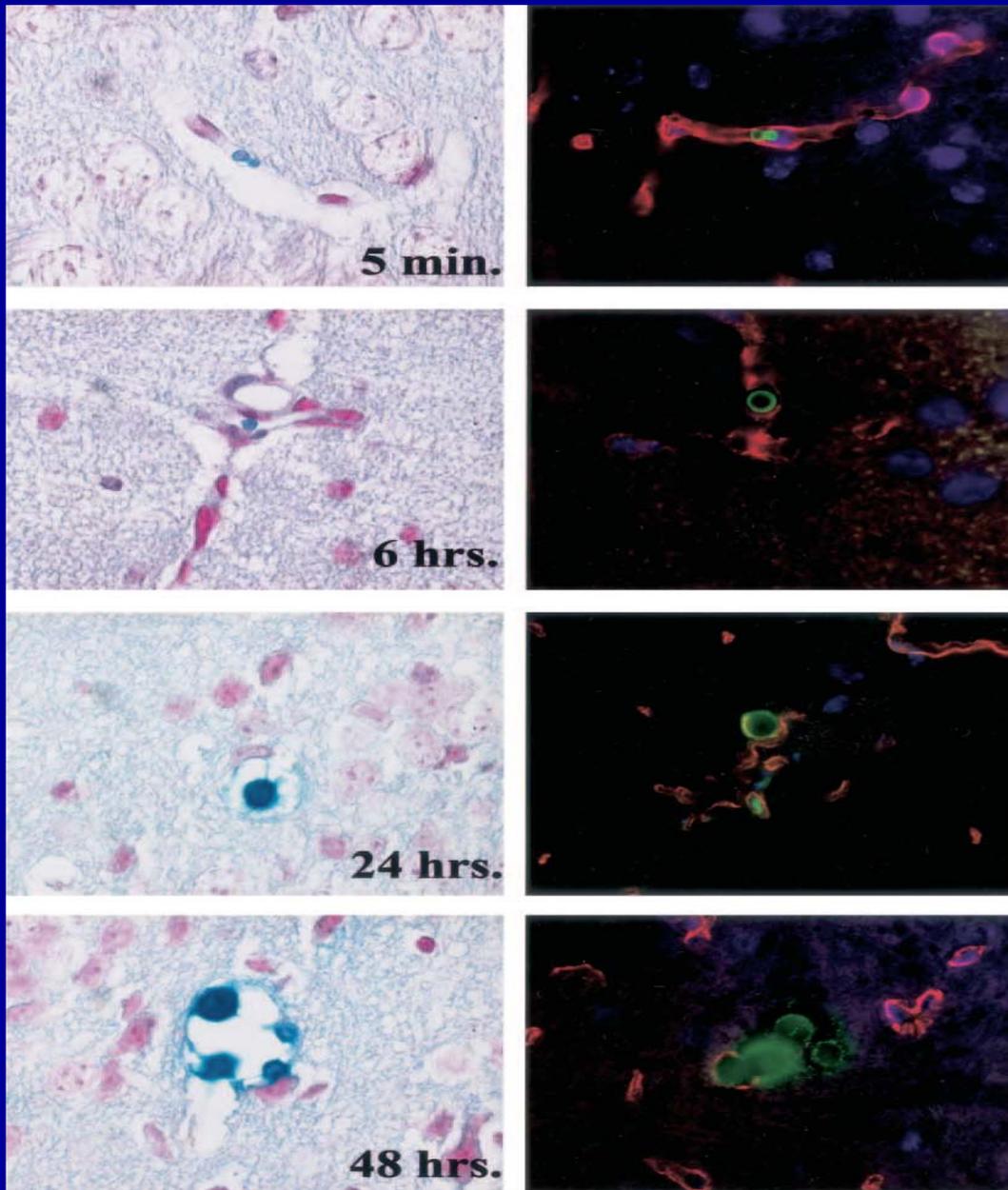
Alterazione della BEE

In seguito ad infezione con *C.neoformans*



(HRP extravasation)

Invasione del SNC



...dai capillari al
parenchima cerebrale

Meningoencefalite letale

TABLE 1. Survival of naive mice injected i.c. with various doses of *C. neoformans*

| Dose (cells/mouse) | MST \pm SD (range), in days | Mortality ^a |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|
| 10 ⁷ | 6.6 \pm 0.8 (6-8) | 40/40 |
| 10 ⁶ | 9.2 \pm 1.8 (6-16) | 40/40 |
| 10 ⁵ | 12.7 \pm 3.7 (7-22) | 40/40 |
| 10 ⁴ | 21.1 \pm 1.8 (10-30) | 40/40 |
| 10 ³ | 23.2 \pm 3.7 (11->60) | 23/30 |

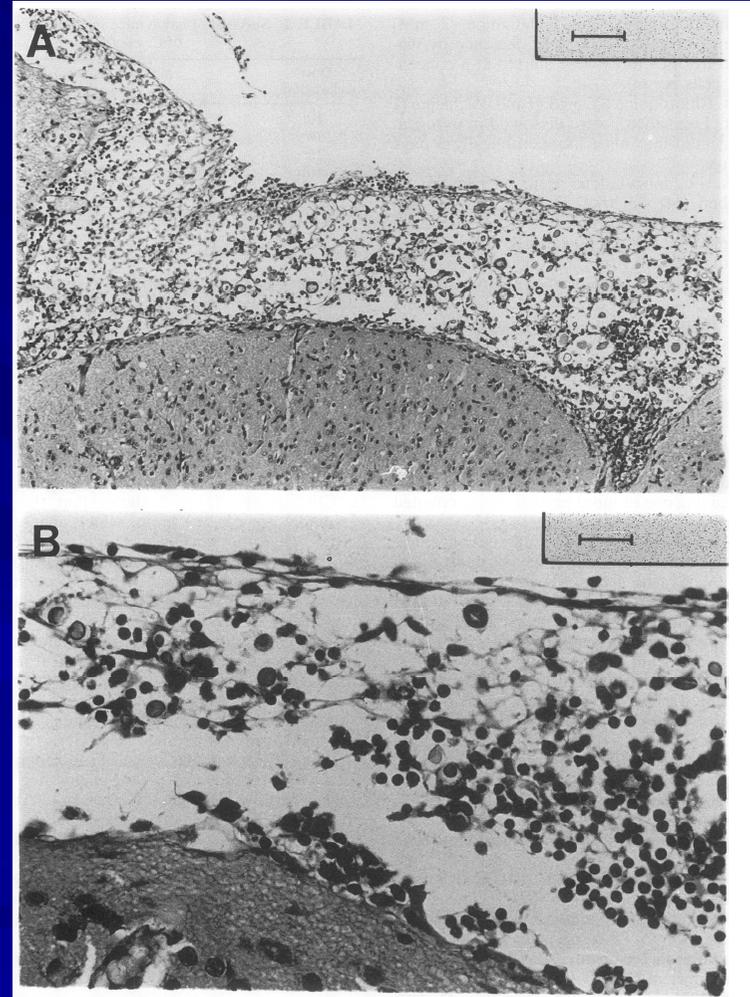
^a Number of dead mice out of the total number of mice tested at 60 days.

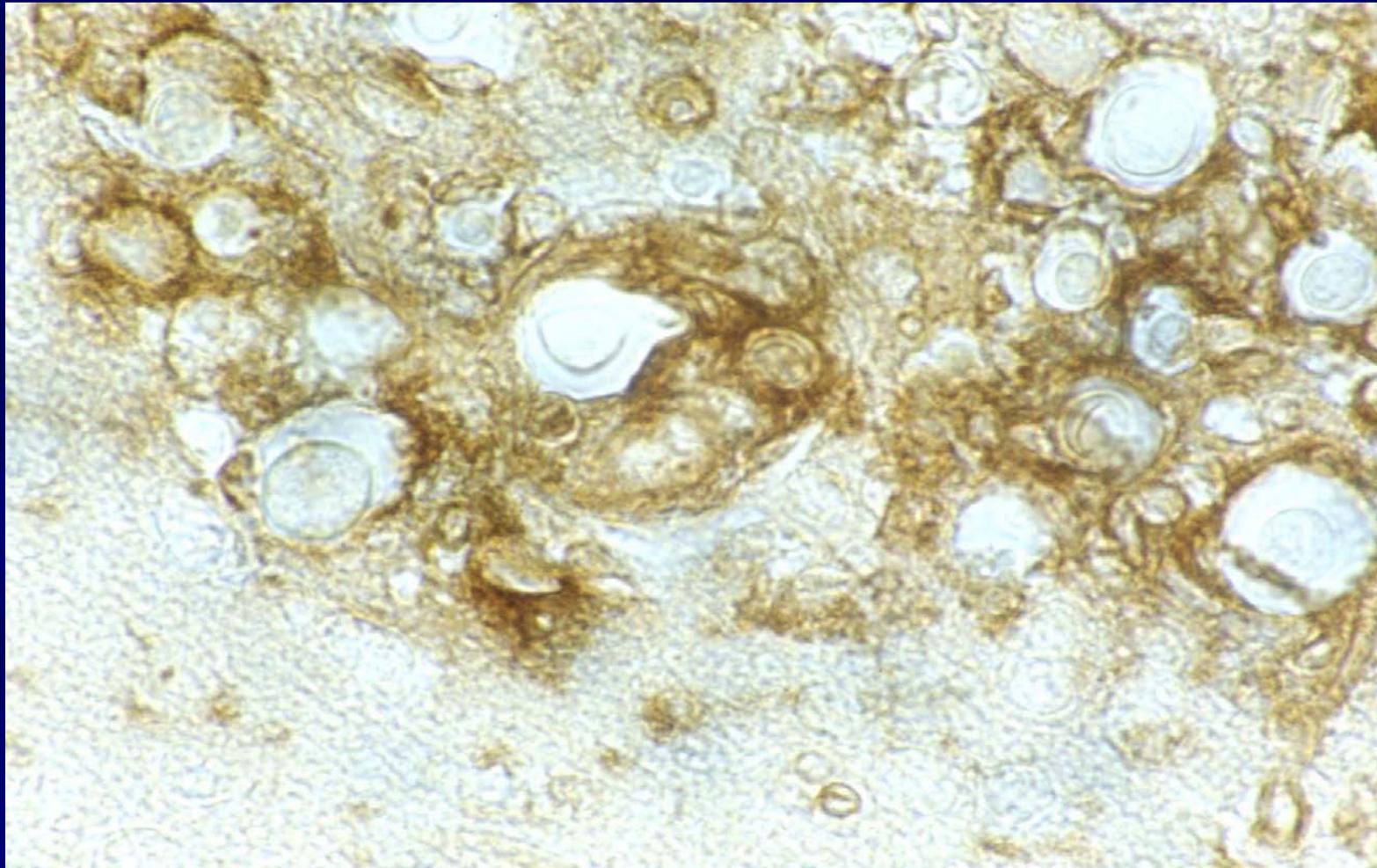
TABLE 2. Kinetics of recovery of CFU from various organs of *C. neoformans*-challenged mice

| Days after infection ^a | Mean CFU (10 ³) recovered from ^b : | | | |
|-----------------------------------|---|--------|---------|-------|
| | Brain | Spleen | Kidneys | Lungs |
| 1 | 0.1 | ND | ND | ND |
| 3 | 2 | ND | ND | ND |
| 7 | 97 | ND | ND | ND |
| 10 | 667 | 0.5 | ND | 0.07 |
| 14 | 1,371 | 0.8 | 0.09 | 0.8 |
| 18 | 1,746 | 0.7 | 0.5 | 1.7 |
| 21 | 3,948 | 0.7 | 0.3 | 2.1 |

^a Mice were injected i.c. with 10³ *C. neoformans* cells. Groups of three mice were sacrificed at the indicated times after infection.

^b SDs of less than 10% have been omitted. ND, not detectable.





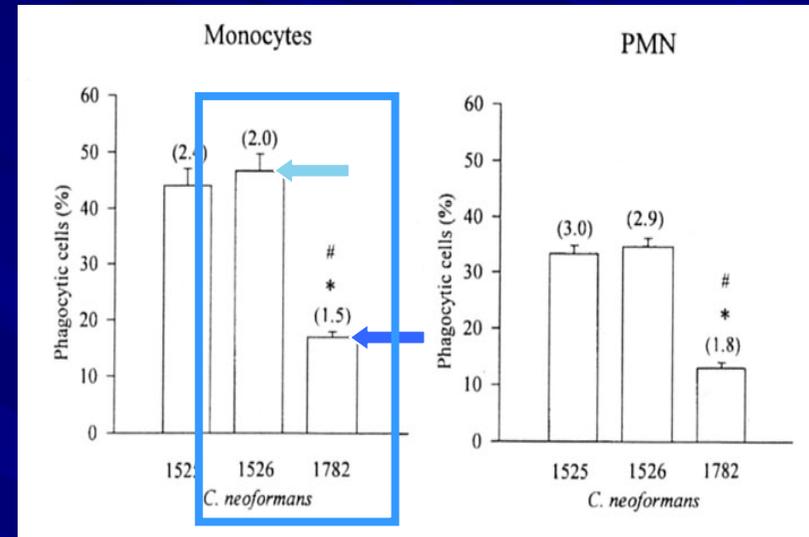
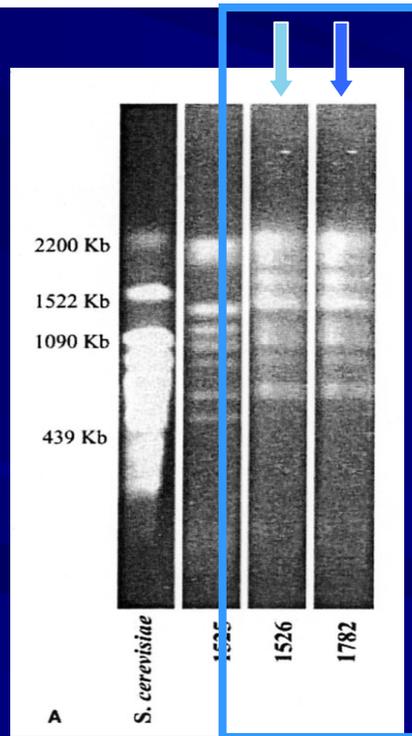
**Cellule RCA+ cells (= MICROGLIA) circondano
*C. neoformans***

“Microevoluzione”: cambiamento fenotipico in vivo (pt AIDS)

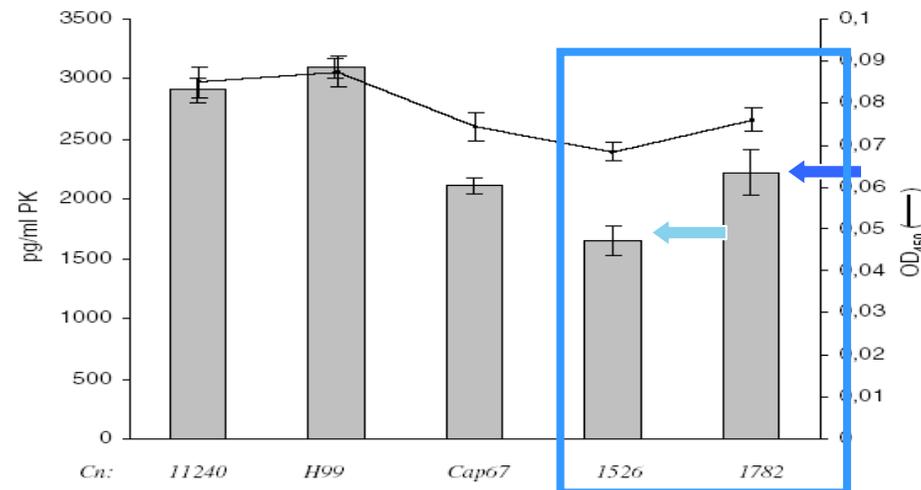
AIDS patient with relapsing meningitis:

isolate 1525 (blood) } 1° episodio (1997)
isolate 1526 (CSF) }

isolate 1782 (CSF) } 2° episodio (2000)



E. Blasi et al. / FEMS Immunology and Medical Microbiology 42 (2004) 187–195

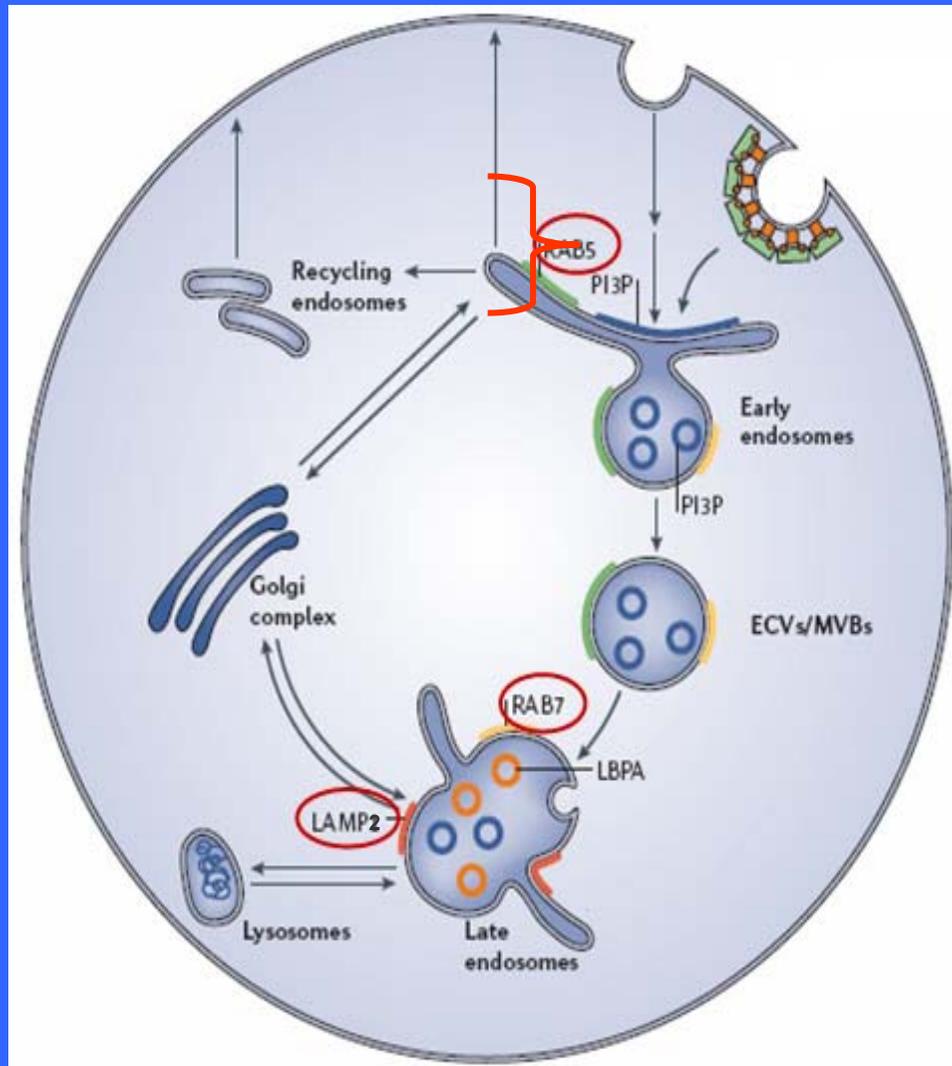


Blasi et al., Eur. Clin. Microbiol. 2001

Fattori di virulenza

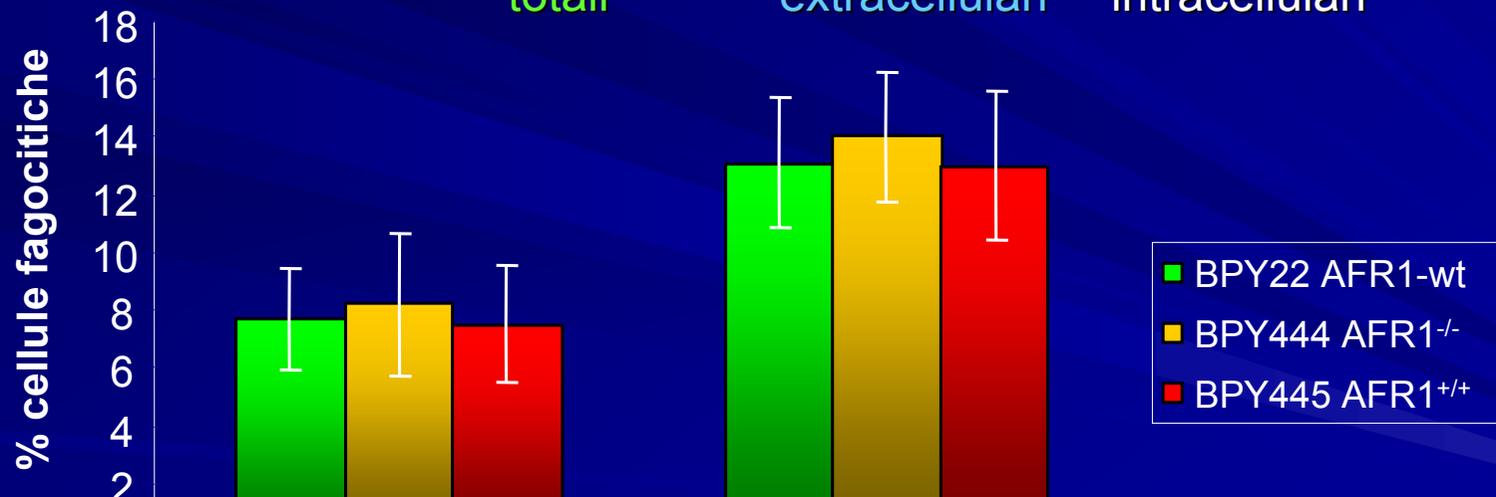
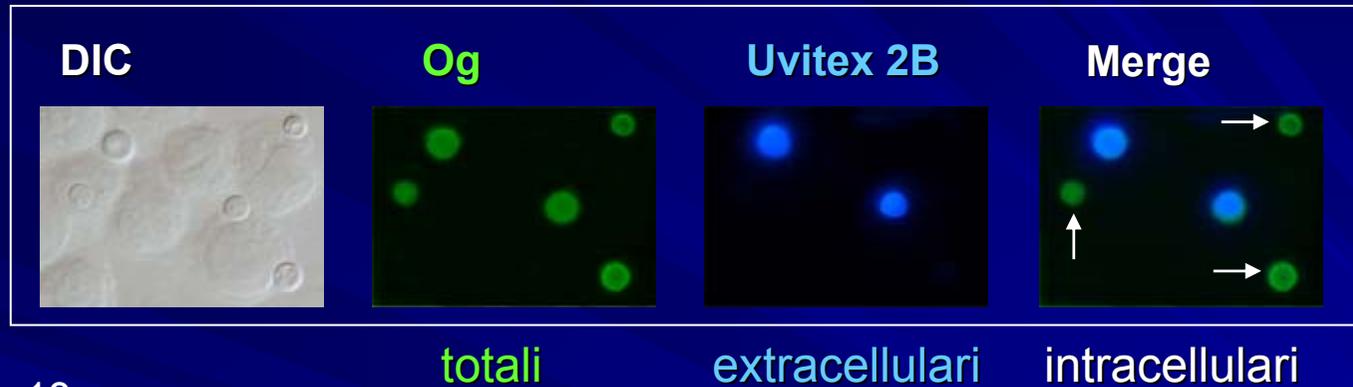
- capsula polisaccaridica: resistenza alla risposta immunitaria ad opera dei macrofagi
- melanina: riduce la suscettibilità verso farmaci antifungini, inibisce l'opsonizzazione, funge da antiossidante
- proteasi: determinano la degradazione dei tessuti dell'ospite e/o distruggono proteine importanti del sistema immunitario
- microevoluzione: cambiamenti implicati nell'evasione delle difese dell'ospite

Materiali e Metodi



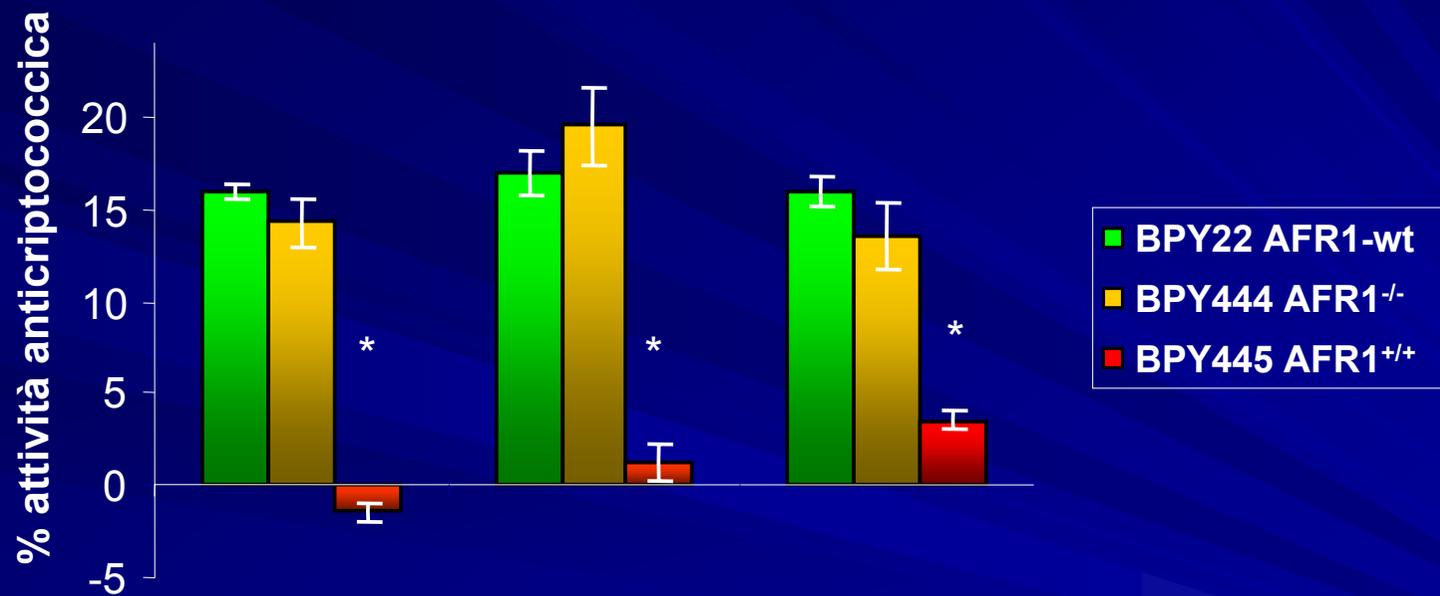
Gruenberg J. Et al. 2006, Nat Rev Mol Cell Biol

Attività fagocitica

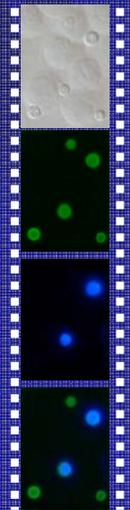


**AFR1 non condiziona la
susceptibilità alla fagocitosi**

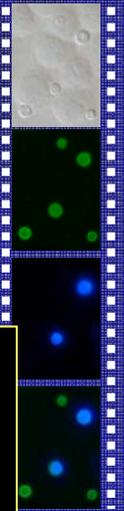
Attività anticriptococcica



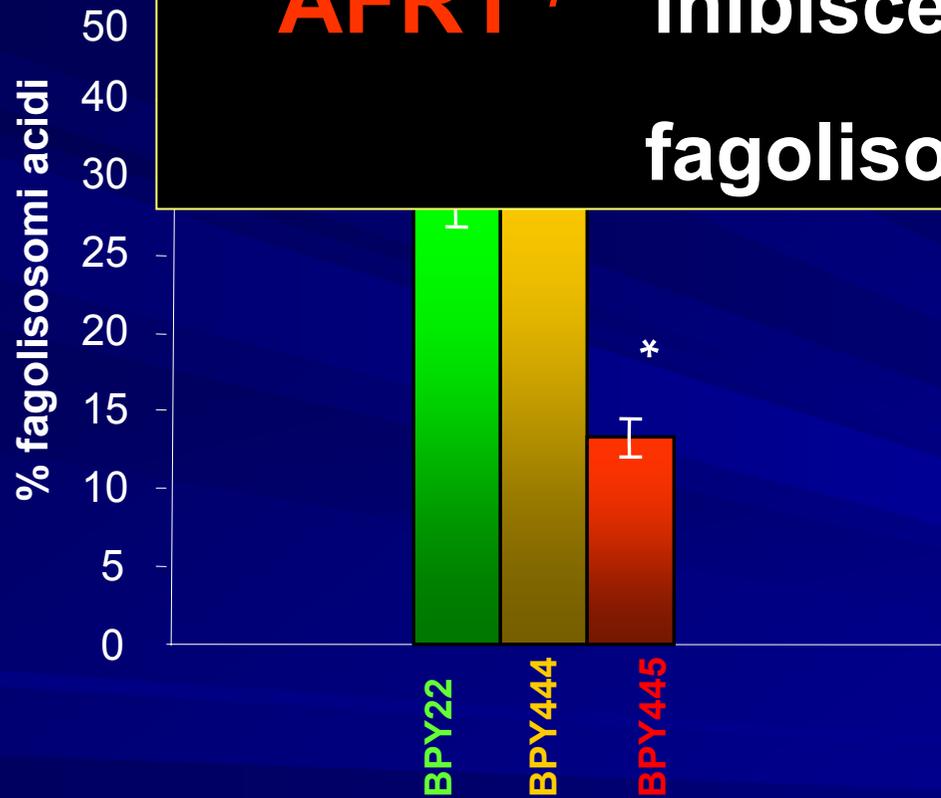
AFR1 riduce la suscettibilità al killing



Maturazione dei fagosomi: acidificazione

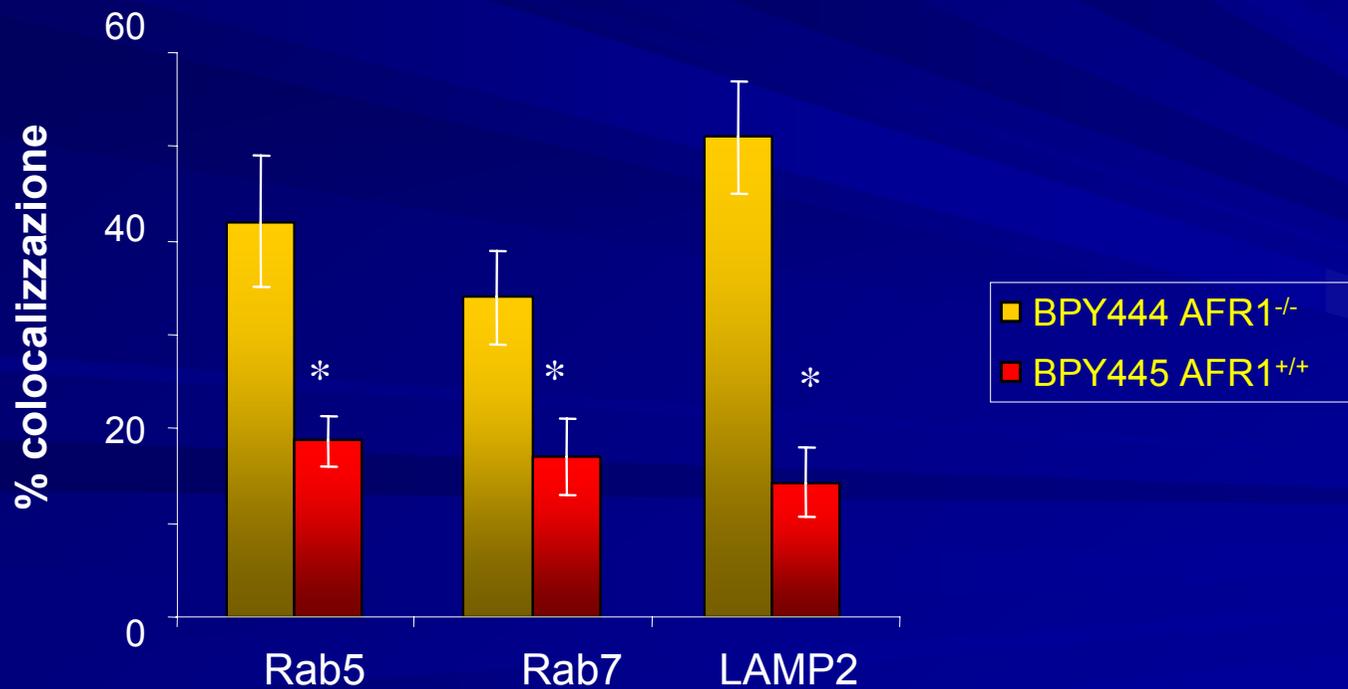


AFR1^{+/+} inibisce la formazione di
fagolisosomi acidi



Maturazione fagosomi: comparsa dei marcatori di membrana

AFR1^{+/+} rallenta la maturazione dei
fagolisosomi



In sintesi: AFR è un fattore di virulenza perché...

Oltre a codificare per una farmaco-resistenza, **AFR1** è in grado di condizionare il destino intracellulare di *C. neoformans*

FEMS Yeast Res. 2009 Mar; 9(2): 301-10.



RESEARCH ARTICLE

The ABC transporter-encoding gene *AFR1* affects the resistance of *Cryptococcus neoformans* to microglia-mediated antifungal activity by delaying phagosomal maturation

Carlotta Francesca Orsi¹, Bruna Colombari¹, Andrea Ardizzoni¹, Samuele Peppoloni¹, Rachele Neglia¹, Brunella Posteraro², Giulia Morace³, Giovanni Fadda² & Elisabetta Blasi¹

¹Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy; ²Istituto di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy; and ³Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

MICOTOSSICOSI

Patologie causate dall'ingestione di cibi contaminati
da *micotossine* prodotte dai miceti:

MICOTOSSICOSI

2. LSD = dietilammide dell'*acido lisergico*:
agente psicotropo (allucinogeno) prodotto
da *Claviceps purpurea*



MICETISMO

Patologia causata dall'ingestione di funghi produttori di sostanze velenose

Amanita phalloides

A. verna

A. virosa



- inibizione di RNA-polimerasi
- inibizione della sintesi proteica

- I ciclopeptidi (amanitina, falloidina ecc) vengono assorbiti a livello intestinale e attraverso il sangue arrivano al fegato

- Agiscono sulla mucosa intestinale, a livello epatico e renale: disturbi gastro-intestinali, vomito, diarrea, ittero, insufficienza epato-renale.....

- La sintomatologia compare dopo 7- 48 h

- Bastano pochi grammi del fungo a scatenare la Sintomatologia

- La cottura e l'essiccamento non distruggono le sostanze tossiche presenti nel fungo

MICETISMO

....esistono funghi e funghi!!!!

commestibile



Boletus edulis

NON commestibile



Boletus satana

Il risotto ai funghi porcini

Un piatto sostanzioso tipicamente autunnale!

La ricetta è semplice e, con qualche accorgimento, ancora più gustosa!

Difficoltà: 

Tempo di preparazione: 45 minuti

Tempo di cottura: 45 minuti

Ingredienti per 4 persone:

350 gr. di funghi porcini freschi

1 bustina di funghi porcini secchi

360 gr. di riso carnaroli

2.5 lt. di brodo (vegetale o di gallina)

1 cipolla bianca di media grandezza

1 bicchiere di vino bianco secco

prezzemolo

150 gr. di formaggio grana grattugiato

2 sottilette

1 noce di burro

1 pizzico di menta

Sale



GRAZIE!



