



Appunti e lezioni di Microbiologia

Microbiologia
Università di Torino (UNITO)
27 pag.

Prova gratis!



docsity AI

Genera mappe concettuali,
riassunti e altro con l'AI

[Clicca qui](#)

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Modulo di MICROBIOLOGIA

Microbiologia = branca della biologia che si occupa dello studio dei microrganismi

Microrganismi = tutti gli organismi normalmente unicellulari, hanno dimensioni assai piccole e sono visibili solo al microscopio, possono formare aggregati pluricellulari nei quali però tutte le cellule sono equivalenti

- batteri, protozoi, miceti

I BATTERI

Microrganismi che hanno dimensioni a livello dei micrometri, possono essere visti tramite microscopio ottico (i virus sono molto più piccoli -> per poterli visualizzare uso il microscopio elettronico)

- si usano colorazioni specifiche per vederli meglio e studiarli al microscopio

È importante studiare i microrganismi

- Agenti di infezione
- Influenza sull'ecosistema
- Livello industriale
- Ruolo nelle biotecnologie (proteine ricombinanti utilizzate come medicinali)

I postulati di Koch

Ideati a fine 1800 da un medico tedesco (Koch) che aveva fatto diversi esperimenti

I postulati servono a capire se l'agente patogeno preso in esame è la causa scatenante della malattia

- Si usano delle cavie, si inietta l'agente patogeno e si riscontra la morte del topolino
- Dal sangue del topolino isolo un microrganismo e ottengo una **coltura pura** (formata soltanto da quel microrganismo, tutti i microrganismi sono uguali tra loro) -> lo inietto in una cavia sana e devo verificare che si sviluppi la stessa malattia
- Poi isolo di nuovo l'agente patogeno e verifico che sia lo stesso del precedente.

Se avviene tutto il ciclo ottengo che il patogeno è la causa scatenante della malattia.

Esistono diversi tipi di batteri che differiscono per morfologia, caratteristiche metaboliche, genetiche e antigeniche (sono presenti degli antigeni che vengono riconosciuti dal sistema immunitario) diverse

Varie forme:

- COCCHI
 - Catenelle= streptococchi
 - Grappoli= stafilococchi
- BACILLI
 - Catenelle= streptobacilli
- COCCOBACILLI
- VIBRIONI
- SPIRILLI
- SPIROCHETE
- FILAMENTOSI

- Cellula eucariota -> presenta il nucleo, ha i mitocondri (microrganelli deputati alla prod. di energia)
- Cellula procariota (es. BATTERI) -> non ha il nucleo: DNA addensato nel nucleoide, la prod di energia è deputata a degli enzimi posti sulla membrana, hanno una parete cellulare (seconda dei batteri l'organizzazione della parete cambia)

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Strutture essenziali

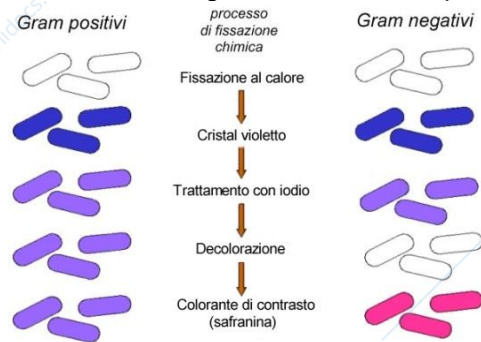
Membrana cellulare

- Molto simile, assenza di colesterolo (tranne i micoplasmi)
- Permette il passaggio di alcune sostanze in maniera selettiva
- Sono presenti delle proteine (recettori) che permettono al batterio di sentire se sono presenti delle sostanze nutritive o tossiche e quindi avvicinarsi o allontanarsi -> **CHEMIOTASSI**
- Struttura a doppio strato fosfolipidico, proteine canali
- Modalità di trasporto: diffusione facilitata, trasporto attivo)
trasporto del glucosio -> meccanismo complesso di enzimi e proteine che intervengono

Parete batterica

- Scheletro cellula batterica, conferisce rigidità
- Protegge il batterio da danni di tipo meccanico ed osmotico

A seconda dell'organizzazione della parete si distinguono in GRAM+ e GRAM-



GRAM+

Spesso strato di peptidoglicano che si trova all'esterno

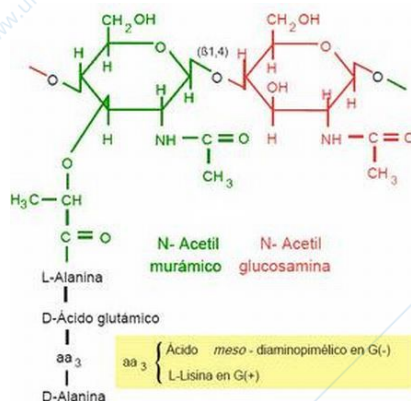
GRAM-

Struttura più complessa: membrana extracellulare -> sottile strato di peptidoglicano -> membrana cellulare

Reagiscono in modo diverso alla colorazione

-> colorazione di GRAM (popolazione rossa GRAM- e popolazione viola GRAM+ che non subisce la decolorazione alcolica)

Peptidoglicano



- Formato da una serie di zuccheri legati tra di loro ad un gruppo di amminoacidi -> permette di tenere insieme due file parallele di zuccheri, che rende la struttura del peptidoglicano rigida

- Lisozima -> battericida: in grado di andare a tagliare il legame tra i due zuccheri, che di conseguenza distrugge il peptidoglicano e la parete del batterio che muore. -> scoperto da Fleming

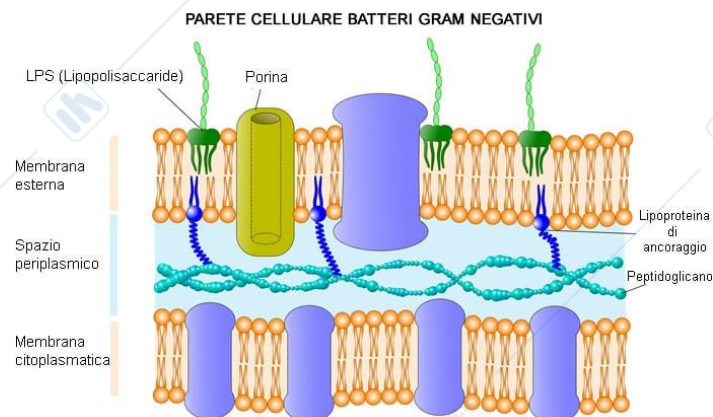
Acidi teicoici

- Conferiscono l'antigenicità, molecole che vengono riconosciute dal nostro sistema immunitario

Microbiologia
1 anno 2 semestre

La struttura dei GRAM-

Il LPS (lipopolisaccaride) è un'endotossina (la parte tossica è il LIPIDE A) che viene rilasciata se il batterio muore, provoca un'intensa risposta da parte dell'organismo, con febbre e shock dovuto all'aumento della permeabilità vasale e alla vasodilatazione. A concentrazioni elevate può essere fatale.



I MICOBATTERI -> non riescono a colorarsi con la colorazione di gram perché sono presenti numerose cere nella parete

- si usa la colorazione di ZIEHL-NEESEN che si basa sul fatto che questi batteri sono acidi-resistenti
- quindi si usa un colorante rosso e poi si fa un lavaggio con degli acidi

Strutture accessorie (non indispensabili alla vita)

Capsula

- Si trova all'esterno della parete cellulare batterica
- Gli permette di aderire ad alcune superfici
- Previene la fagocitosi
- Viene inibita l'azione del complemento
- Formata da polisaccaridi
- Per mettere in evidenza la capsula si usa l'inchiostro di china

Es. streptococcus mutans -> dà origine alla carie

Biofilm

È una aggregazione complessa di microrganismi contraddistinta dalla secrezione di una matrice adesiva e protettiva, e spesso anche da:

- adesione a una superficie, sia di tipo biologico sia inerte (ad esempio rocce e protesi),
- eterogeneità strutturale,
- interazioni biologiche complesse,
- una matrice extracellulare di sostanze polimeriche, spesso di carattere polisaccaride.

Il biofilm è difficile da intaccare.

Ciglia e Flagelli

- Permettono il processo di **CHEMIOTASSI**
- Organelli locomotori

A seconda del numero di flagelli -> monotrichi, lofotrichi, peritrichi

Come funziona il flagello?

- Struttura proteica formata da tante unità di **flagellina**
- Struttura rigida che il batterio "fa ruotare" tipo elica del motoscafo utilizzando energia elettrochimica
- Si inserisce all'interno di dischi proteici che consentono il movimento rotatorio

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Fimbrie

- Proiezioni filiformi
- Più corte dei flagelli
- Consentono l'adesione e la coniugazione batterica (in cui si scambiano i plasmidi, materiale accessorio molto importante perché alcuni di questi danno resistenza agli antibiotici, perciò i batteri possono scambiarsi questa resistenza)

★ Endospora

Sono particolari strutture molto resistenti (anche a temperature molto alte) sviluppate dai batteri in condizioni ambientali sfavorevoli. Da ogni batterio viene formata una ed una sola endospora e da una endospora si formerà solamente un batterio, quello che l'aveva precedentemente creato. Possono restare in uno stato di quiescenza anche per alcuni anni, finché le condizioni ambientali esterne non consentiranno nuovamente la sopravvivenza al batterio. Sono dotate e protette da un robusto rifinito.

- Cellula quiescente
- Si forma quando le condizioni diventano inadatte alla replicazione
- È una forma di sopravvivenza

La morfologia cambia:

- Viene eliminata l'acqua -> resistenza alle temperature
- Cambia la struttura morfologica -> guscio di una sostanza che contiene acido dipicolinico

Se la spora si trova in un ambiente ricco di nutrienti -> GERMINAZIONE

Controllo della crescita microbica

-> necessario in molte situazioni pratiche

DECONTAMINAZIONE = Trattamento che rende un oggetto o una superficie tale da poter essere maneggiata o toccata senza rischio di contaminazioni

A seconda della concentrazione del microrganismo può essere prodotta tramite

- **STERILIZZAZIONE:** distruzione di tutti i microrganismi (patogeni e non) presenti in un determinato materiale
→ BIOCIDA
- **DISINFEZIONE:** uccisione della maggior parte dei microrganismi (spore, virus, micobatteri e funghi) presenti nell'ambiente
- **ANTISEPSI:** uso di agenti chimici sulla cute o su altri tessuti vivi con lo scopo di inibire od eliminare i microrganismi viventi

Sterilizzazione

La sterilizzazione consiste nella completa distruzione o eliminazione di tutti i microrganismi viventi (patogeni e non) IN o SU un oggetto: un materiale è considerato sterile se il SAL (livello di sicurezza di sterilità) è inferiore a 10^{-6} > la probabilità di trovarvi un microrganismo è inferiore ad uno su un milione

Le procedure della sterilizzazione consistono nell'utilizzo di

Metodi fisici:

A. **IL CALORE** (umido -> più efficace del calore secco, calore secco, fiamma diretta)
È il metodo più importante e diffuso, considerare il tipo di calore e il tempo di applicazione
-> le endospore sono le strutture con maggior termoresistenza presenti in natura: **la loro distruzione garantisce sterilità**

Incenerimento= vaporizza materiale organico su superfici infiammabili, ma può distruggere molte sostanze

Autoclave= 121° per 15 min -> uccide tutte le forme di vita INCLUSE LE ENDOSPORA

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Bollitura= 30 min di bollitura uccide i patogeni e le forme vegetative dei batteri, MA NON LE ENDOSPORE

Calore secco= per materiali che devono rimanere secchi e che non sono distrutti a temperature tra 121° e 170°

(es. vetreria, metalli, no plastica o oggetti in gomma)

TRATTAMENTO	T ° C	EFFICIENZA
Incenerimento	>500°	Vaporizza materiale organico su superfici infiammabili ma può distruggere molte sostanze
Bollitura	100	30 minuti di bollitura uccide i patogeni e le forme vegetative dei batteri ma non le endospore
Bollitura intermittente (TYNDALIZZAZIONE)	100	Tre intervalli di bollitura di 30 minuti, seguiti da periodi di raffreddamento, uccidono le endospore batteriche
Autoclave	121°/15 min	Uccide tutte le forme di vita, incluse le endospore batteriche
Calore secco	160°/2 h	Per materiali che devono rimanere secchi e che non sono distrutti a temperature tra 121° e 170° (vetreria, metalli, no plastica o oggetti di gomma)
Pastorizzazione di massa	63°/30 min	Uccide la maggior parte di cellule vegetative batteriche. Includi i patogeni come gli streptococchi, gli stafilococchi e <i>M. tuberculosis</i>
Pastorizzazione istantanea (HTST)	72°/15 sec	Effetto sui batteri simile alla pastorizzazione di massa; utilizzata dalle industrie lattiero-casearie; presenta minori effetti indesiderati sulla qualità
Pastorizzazione UHT	140° /5 sec	

B. LE RADIAZIONI (ionizzanti, non ionizzanti)

Azione -> distruzione o distorsione dell'acido nucleico

- **Raggi UV (230-300 nm)**: formazione di dimeri di timina che inibiscono la corretta replicazione del DNA; comunemente utilizzati per sterilizzare le superfici di oggetti
Es. cappa di sicurezza biologica (con lampada UV germicida) -> decontaminazione delle superfici interne, svantaggio raggi UV poco penetranti
- **Raggi gamma (g)**: formazione di molecole reattive instabili nel mezzo irradiato che degradano il DNA e le proteine; utilizzati per sterilizzare la plastica
effetto letale risultante da un'azione ionizzante (dislocazione di elettroni dagli atomi) sulla molecola bersaglio
- **LA FILTRAZIONE**

La filtrazione consiste nella rimozione fisica (esclusione) di tutte le cellule in un liquido o gas.

Importante per sterilizzare soluzioni denaturabili al calore (es. antibiotici, farmaci iniettabili, aminoacidi, vitamine etc..)

-> passaggio della soluzione attraverso un filtro con pori di dimensioni tali da permettere il passaggio di liquidi e gas ed il trattenimento dei microrganismi

- Filtri a spessore (carta, amianto, lana di vetro)
- Membrane filtranti (nitrato o acetato di cellulosa)
- Filtri tipo Nucleopore (policarbonato)

Applicazioni: sterilizzazione di terreni per colture cellulari, filtri HEPA, sterilizzazione delle acque

Metodi chimici

- Sono composti chimici che uccidono o inibiscono la crescita dei microorganismi
- Sono agenti antimicrobici gli antisettici, i disinfettanti, gli sterilizzanti chimici e gli antibiotici (utilizzati nel trattamento delle malattie infettive)
- Possono avere origine naturale o sintetica
- La loro tossicità è variabile e +/- selettiva

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Gli antibiotici

Gli antibiotici nascono come delle sostanze naturali (es. batteri, funghi che si trovano nell'ambiente) per svolgere un ruolo di **protezione** nei confronti degli altri batteri.

Il **primo antibiotico** risale al 1929, quando Fleming scopre la Penicillina quasi per caso mentre esegue uno studio con degli *staphilococcus* (*Penicillina notatum*)

In seguito verrà sfruttato per la produzione industriale -> oggi la maggior parte della penicillina è sintetica-

Il **primo farmaco chemioterapico** risale al 1908: Ehrlich (Salvarsan -> usato contro la sifilide, molto diffusa all'epoca e considerata una "punizione divina")

- **Concetto di tossicità selettiva**= E' la capacità degli antibiotici di risultare tossici esclusivamente nei confronti dei microrganismi e non nei confronti delle cellule eucariotiche: queste molecole vanno ad inibire un particolare target batterico senza danneggiare la cellula ospite.

Antibiotico= si definiscono sostanze prodotte da batteri o funghi in grado di inibire la crescita di altri microrganismi. Dal momento che attualmente molte molecole vengono prodotte per via sintetica o semisintetica è preferibile utilizzare il termine **CHEMIOANTIBIOTICO**.

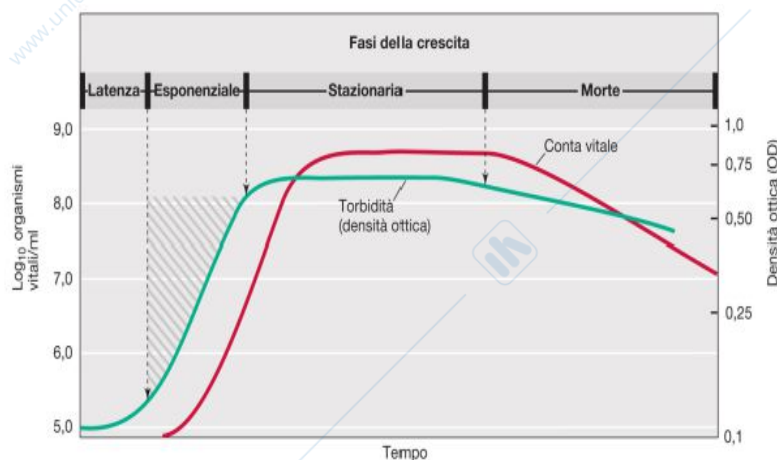
In generale gli antibiotici agiscono sul batterio in 3 modi:

1. **Effetto batteriostatico**
Inibiscono la sintesi proteica
Non provoca la morte del batterio
Agisce in modo lasso (es. disinfettante)
2. **Effetto battericida**
Provoca la morte del batterio (legame irreversibile)
3. **Effetto batteriolitico**
Provoca la morte del batterio + lisi (antib che agiscono ad es. sulla membrana cellulare)

Molto spesso l'esito dell'azione dipende dalla DOSE dell'antibiotico e dal BATTERIO.

La curva di crescita batterica

Riportando sull'asse x il tempo e sull'asse y il logaritmo della biomassa si ottiene un grafico semi-logaritmico. In cui si osservano caratteristicamente le seguenti fasi:



a. **fase lag o di latenza** -> non c'è un aumento del numero di cellule ma le cellule inoculate nel terreno di coltura adattano il proprio metabolismo alle condizioni chimico-fisiche in cui si trovano.

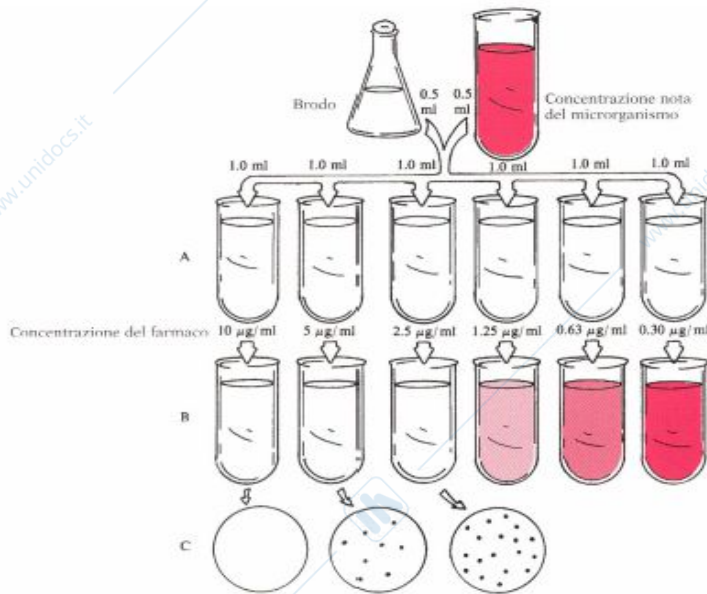
b. **fase esponenziale** -> i microrganismi crescono e si dividono alla **massima velocità possibile** relativamente al loro potenziale genetico, alla natura del terreno e alle condizioni in cui avviene la crescita. Durante

la fase esponenziale la **velocità di crescita si mantiene costante**, cioè i microrganismi si dividono e raddoppiano di numero a intervalli di tempo regolari.

Microbiologia
1 anno 2 semestre

- c. **fase stazionaria** -> il numero di cellule non aumenta nel tempo o perché le cellule smettono di crescere e dividersi pur rimanendo metabolicamente attive o perché viene raggiunto un equilibrio tra crescita e morte cellulare. In questa fase vengono prodotti degli scarti del metabolismo (coltura antibiotica)
- d. **fase di morte** -> si osserva una diminuzione del numero di cellule vive nel tempo. Spesso le cellule morte **lisano**, per cui questa fase può essere agevolmente osservata misurando la **torbidità della coltura** o con altri metodi che contano le cellule batteriche presenti.

Per determinare la dose di antibiotico giusta da mantenere la tossicità selettiva si fa riferimento a 2 parametri:



- **MIC** (minima concentrazione inibitoria) = dose più bassa in grado di inibire la replicazione batterica
 - **MBC** (minima concentrazione battericida) = dose più bassa in grado di uccidere il batterio
- Come si calcolano?*
-> Si utilizza il metodo delle diluizioni seriali

MIC -> prima dose in cui osservo la provetta limpida
Può succedere in terapia che a volte questa dose smette di essere sufficiente

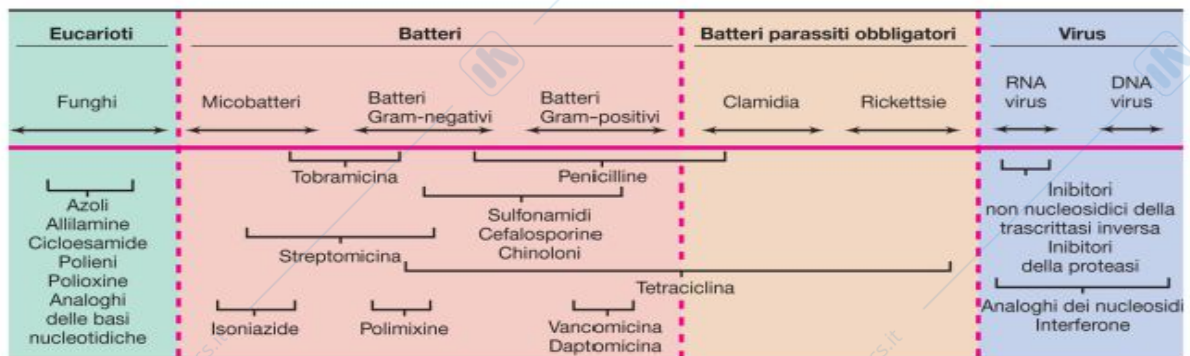
- **concetto di Resistenza**

Morto o inibito?

- **Se morto** -> non vedo più la crescita batterica anche in presenza di antibiotico (questo valore è **MBC**)
- **Se inibito** -> se lo metto in un terreno il batterio deve crescere ancora

Spettro di attività= gamma di MO che possono essere inibiti

- i. **RISTRETTO**: antibiotico attivo su un numero limitato di specie batteriche
- ii. **MIRATO**: azione diretta contro una sola specie batterica
- iii. **AMPIO**: azione su molte specie batteriche, sia Gram+ che Gram-
- iv. **SELETTIVO**: attivo su un gran numero di batteri appartenenti però ad un solo lato dello spettro, ad esempio Gram

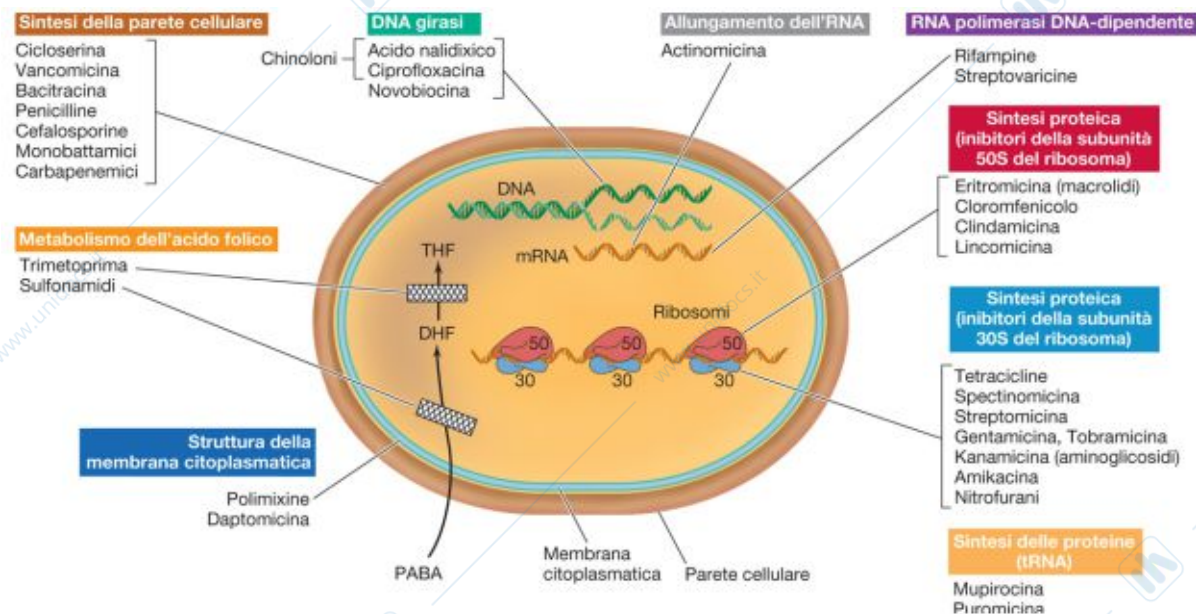


Microbiologia
1 anno 2 semestre

Raggruppamento di antibiotici secondo lo spettro di attività:

- **Infezioni FUNGINEE:** è difficile trovare antibiotici attivi perché i funghi sono eucarioti e gli antibiotici rischiano di essere tossici per le altre cellule (spesso ci sono terapie che non agiscono a liv sistemico)
- **Infezioni VIRALI:** i virus sfruttano la cellula ospite quindi è difficile bersagliare i virus senza colpire la cellula ospite.

Siti bersaglio dell'attività antibiotica



La parete cellulare è il principale bersaglio (≠ da quella eucariote per l'assenza di colesterolo)
Poi altri bersagli:

- inibizione sintesi proteica
- inibizione sintesi acidi nucleici (dna e rna)
- azione sulle vie metaboliche (es. sintesi acido folico)

AZIONE SULLA SINTESI DELLA PARETE CELLULARE

La componente fondamentale della p. cellulare è il peptidoglicano (= lunghe catene di 2 tipi di zuccheri legate da un ponte **tetrapeptidico**) -> legami β 1-6

La **sintesi del peptidoglicano** avviene in 3 tappe fondamentali:

1. nel citoplasma vengono sintetizzati i precursori
2. trasporto attraverso la membrana a livello della parete
3. assemblaggio componenti

Gli antibiotici agiscono inibendo queste tappe.

→ **Attivi sulla prima tappa:**

es. CICLOSERINA (analogo strutturale della D-alanina)

Inibisce in maniera competitiva **due enzimi** coinvolti nella sua produzione nel citoplasma: **la racemasi** che converte la L-alanina nel suo stereoisomero D e **la sintetasi** che catalizza la formazione del legame peptidico tra le due molecole D-alanina

- È neurotossica e non viene usata clinicamente, eccetto per il trattamento delle infezioni da Mycobacterium tuberculosis resistenti agli altri farmaci.

es. FOSFOMICINA (analogo strutturale del fosfoenolpiruvato)

blocca la sintesi di un precursore del NAM (zucchero presente a livello del peptidoglicano)

- La rapida insorgenza di resistenza la rendono inutile in clinica

Microbiologia
1 anno 2 semestre

→ **Attivi sulla seconda tappa**

(che prevede il trasporto dei precursori, questo trasporto è mediato da delle molecole lipidiche chiamate *bactoprenolo*)

es. **BACITRACINA**

inibisce l'attività del *bactoprenolo*

- È ciclico tossico per l'uso clinico umano, viene usato come sterilizzante prima di un'operazione chirurgica

→ **Attivi sulla terza tappa**

(dove si assemblano le molecole di peptidoglicano)

es. **VANCOMICINA e RISTOCETINA**

sono glicopeptidi che si legano all'estremità D-alanina-D-alanina del pentapeptide legato al *bactoprenolo* e impediscono l'azione della transpeptidasi sequestrandone il substrato.

Fanno parte di questa categoria di antibiotici i **β-LATTAMICI**.

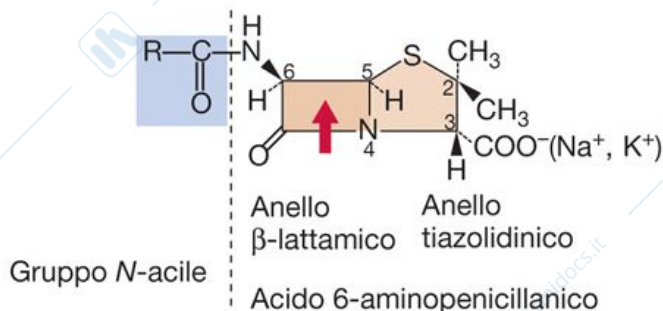
- **PENICILLINA**: anello β-lattamico + anello tiazolidico
Quello che cambia nelle penicilline è il gruppo R, che viene modificato in caso di resistenza
- **CEFALOSPORINA**: anello β-lattamico

I **β-LATTAMICI** bloccano la formazione del legame **tetrapeptidico** del peptidoglicano: agiscono sulle trans peptidasi (enzimi che catalizzano la formazione dei legami). Le transpeptidasi sono chiamate anche PBP e hanno la capacità di legare le penicilline.

PENICILLINE

origine: micete *Penicillium chrysogenum*

Meccanismo di resistenza principale: il batterio produce β-lattamasi che rompe l'anello β-lattamico e rende l'antibiotico inefficace.



Penicillina Naturale	Benzipenicillina	Attiva sui GRAM + Sensibile alle β-lattamasi
Penicilline Sintetiche	<ul style="list-style-type: none"> - Meticillina - Oxacillina - Ampicillina - Carbenicillina 	In generale meno resistenze, modificazione dei gruppi R, efficacia terapeutica

CEFALOSPORINE

origine: micete *Cephalosporium achremonium*

stesso meccanismo di azione delle penicilline, cambia la chimica

Problema β-lattamici -> le allergie 1-5% degli adulti presentano allergie: la componente allergenica non è rappresentata dalla penicillina G di per sé, ma dalle molte molecole incomplete presenti nelle miscele.

Altri antibiotici β-lattamici

INIBITORI DELLE β-LATTAMASI

struttura simile agli antibiotici β-lattamici ma con minore attività antimicrobica

es. **AUGMENTIN**: amoxicillina + acido clavulanico

Microbiologia
1 anno 2 semestre

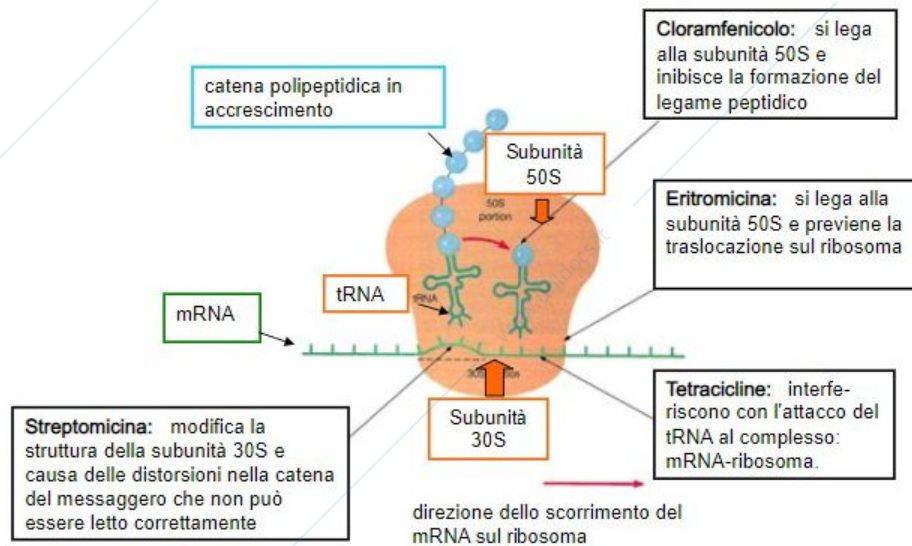
AZIONE SULLA SINTESI PROTEICA

I ribosomi dei batteri sono formati da due sub unità: la 30S e la 50S.

In base alle diverse tipologie di antibiotico vengono inibite con meccanismi altrettanto diversi.

- **30S**: TETRACICLINE (interagiscono con il trna), AMINOGLICOSIDI
- **50S**: CLORAMFENICOLO (blocca l'allungamento della catena peptidica), MACROLIDI (es. **ERITROMICINA** previene la traslocazione del ribosoma), LINCOSAMIDI.

es. **TETRAMICINA** -> molto usato, ampio spettro, inibitore 30S



AZIONE SULLA MEMBRANA CITOPLASMATICA

POLIMIXINA:

- Agisce sui GRAM-
- Analoga azione dei disinfettanti (alterazione componente strutturale -> altera la permeabilità batterica)
- Uso topico

AZIONE SULLA SINTESI DEGLI ACIDI NUCLEICI

CHINOLONI:

- Inibitore DNA -> agiscono sull'enzima DNA-girasi (topoisomerasi II) che catalizza lo srotolamento e avvolgimento del dna
- es. **CIPROFLOXACINA** (vie urinarie)
- ampio spettro (GRAM + e GRAM-)

RIFAMPICINA

- Inibitore RNA-polimerasi
- Impiego: GRAM+ (mycobacterium tuberculosis)

Inibitori della sintesi dell'acido folico

Sono antibiotici ANTIMETABOLITI, molecole ad ampio spettro che possono essere usate in infezioni comunitarie o in associazione con altri farmaci.

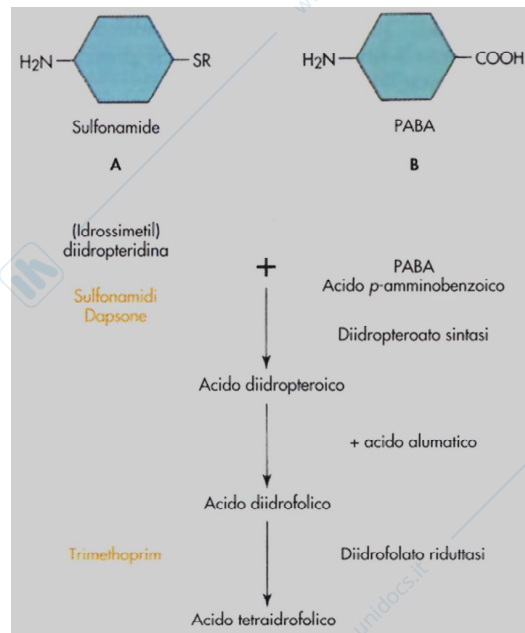
SULFAMIDICI:

- Impediscono la formazione di un precursore dell'acido folico (PABA)

TRIMETHOPRIM

- Agisce impedendo l'azione dell'enzima diidrofolato reduttasi, che catalizza la reazione tra acido diidrofolico e acido tetraidrofolico (acido folico).

Microbiologia
1 anno 2 semestre



Il concetto di Resistenza

= E' la capacita di un microrganismo di resistere agli effetti di un antibiotico al quale e normalmente suscettibile -> la MIC del farmaco verso un particolare batterio è superiore a quella tollerata in vivo
Esistono due tipi di resistenza:

1. Resistenza naturale (o intrinseca)

Quando il batterio è resistente naturalmente (non possiede il target)

Es. micoplasmia non hanno la parete cellulare -> resistono alla penicillina

È IMMUTABILE nel tempo e si manifesta in tutti i ceppi di una stessa specie batterica

2. Resistenza acquisita

Col tempo si sviluppa una resistenza

Si sviluppa a causa di:

- **Mutazioni spontanee:** la mutazione avviene in modo casuale nella popolazione batterica
- **Mutazioni per acquisizione:** prevede il passaggio di materiale genetico (geni della resistenza) tra due popolazioni batteriche

- Attraverso pili (CONIUGAZIONE)

- Materiale trasferito attraverso dei virus che infettano i batteri e veicolano il materiale (TRASDUZIONE)

- Il batterio acquisisce spontaneamente il materiale genetico (TRASFORMAZIONE)

I **geni della resistenza** agiscono seguendo diversi meccanismi di resistenza agli antibiotici:

1. Mancanza del target dell' antibiotico
2. Impermeabilità all'antibiotico (es. Tubercolosi)
3. Alterazione ed interferenza nel trasporto del farmaco
4. Attivazione di pompe di efflusso:
Il farmaco entra inizialmente, ma poi il batterio codifica geni che portano fuori l'antibiotico
5. Modificazione del sito bersaglio dell'antibiotico;
Il batterio codifica PBP modificate e la penicillina non riesce più a reagire
6. Distruzione o inattivazione del farmaco:
Il batterio codifica per enzimi che distruggono l'antibiotico
7. Modulazione dell'espressione genica per produrre un maggior numero di siti bersaglio (competizione con il substrato)

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Cause della resistenza agli antibiotici

- Uso non corretto degli antibiotici
 - ➔ Inappropriato uso di antibiotici + largo impiego di "antibiotici ad ampio spettro"
Inutile riduzione della pop. batterica dell'organismo + comparsa di ceppi batterici antibiotico-resistenti
 - 1. Indicazione
Non infezione/colonizzazione
Infezioni non batteriche
Infezioni batteriche autolimitanti
 - 2. Scelta della molecola
Spettro d'azione inadeguato
Biodisponibilità inadeguata
Antagonismo delle associazioni
 - 3. Durata
Somministrazioni prolungate ingiustificate (es. antibiotico profilassi chirurgica >24h)
 - 4. Posologia
Sottodosaggio
Farmacodinamica degli antibiotici
Tempo e concentrazione
- Uso non medico degli antibiotici
Antibiotici come integratori nell'alimentazione degli animali
 - ➔ Ridurre il n. di infezioni batteriche
 - ➔ Accelerare la crescita degli animali
Comparsa di ceppi antibiotico-resistenti
Facilmente trasmessi (a specie batteriche differenti, a batteri appartenenti a generi differenti)
- Modalità di trasmissione delle resistenze in ospedale
 - ➔ i ceppi resistenti in ospedale si trasmettono per contatto diretto o indiretto (prevalentemente attraverso le mani del personale)
 - ➔ la resistenza si trasferisce da un ceppo batterico a un altro per passare poi da un paziente a un altro
- Controllo delle procedure invasive
 - ➔ Manovre invasive (cateteri, devices)
Alterazione meccanismi di difesa locali e alterazione flora microbica residente
= colonizzazione da patogeni opportunisti -> infezione -> antibiotici

Prevenire la resistenza agli antibiotici

- 1) Impiego di vaccini
- 2) Evitare l'inutile introduzione di strumentazione per via parenterale (es. cateteri)
- 3) Colpire in maniera selettiva e specifica il patogeno
- 4) Consultare gli esperti
- 5) Praticare il controllo antimicrobico
- 6) Usare dati locali
- 7) Trattare le infezioni e non le contaminazioni o le colonizzazioni
- 8) Trattare con l'antibiotico meno sofisticato adatto al patogeno

La crescita microbica

Un microrganismo necessita per crescere di macronutrienti (in grandi quantità, es. carbonio, ossigeno, azoto, idrogeno ecc..) e di micronutrienti (in tracce, es. ferro e altri metalli, fattori di crescita es. vitamine, aminoacidi, purine, pirimidine).

I terreni di coltura possono classificarsi:

- **in base allo stato fisico:**
LIQUIDO: batteri visibili per torbidità del terreno, il liquido diventa torbido in presenza di batteri

Microbiologia
1 anno 2 semestre

SOLIDO: composizione con agar (gelificante) -> i batteri diventano solidi e tendono a formare delle colonie batteriche

Queste colonie sono formate da individui tutti uguali tra di loro.

Il terreno di coltura solido è molto utile nel caso si dovessero isolare dei batteri.

➤ **in base alla composizione:**

NATURALI: latte, succhi di frutta, patate, mosto, malto

SINTETICI (definiti): molto costosi, usati nei test di identificazione

COMPLESSI (semi-sintetici): composizione chimica complessa, poco costosi, permettono la crescita di un'ampia varietà di batteri

➤ **In base all'utilizzo**

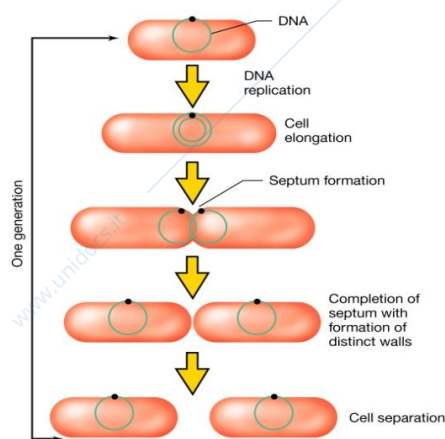
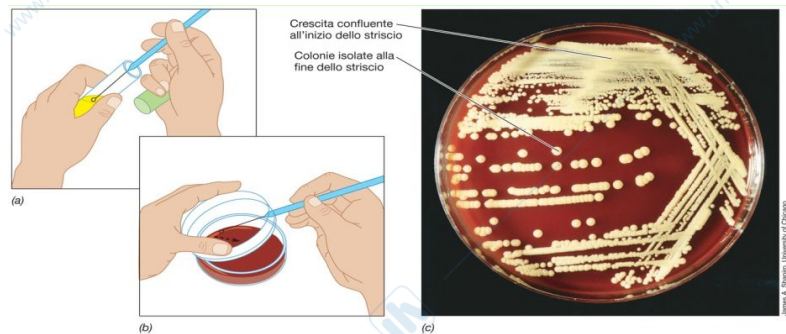
NON SELETTIVI: permettono la crescita di numerose specie; sono ricchi di fattori nutritivi

SELETTIVI: contengono sostanze (es. antibiotici, cellulosa) che inibiscono la crescita di alcune specie, ma sono tollerate da altre

ARRICCHITI: favoriscono la crescita di una specie, ma senza inibire lo sviluppo di altre specie

DIFFERENZIALI: contengono sostanze che consentono di distinguere diverse specie di batteri (es. indicatori di pH); molto usati in diagnostica

Il trasferimento aseptico



Riproduzione asexuata:

Durante la duplicazione del DNA, la parete inizia ad invaginarsi. Man mano che il processo di invaginazione procede, il DNA si ripartisce tra le due cellule figlie.

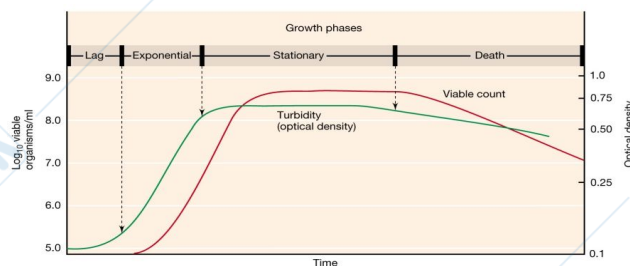
Il processo di invaginazione della parete procede fino alla separazione in due unità di uguale misura

per **SCISSIONE BINARIA** (riproduzione esponenziale) da **1 cellula madre** → **2 cellule figlie identiche alla madre**, se una cellula madre subisce una mutazione, viene trasmessa alle figlie

Curva di crescita batterica

→ terreno di coltura con tutti i nutrienti

- 1) Fase di latenza
- 2) Fase di crescita esponenziale
- 3) Fase stazionaria
- 4) Fase di morte



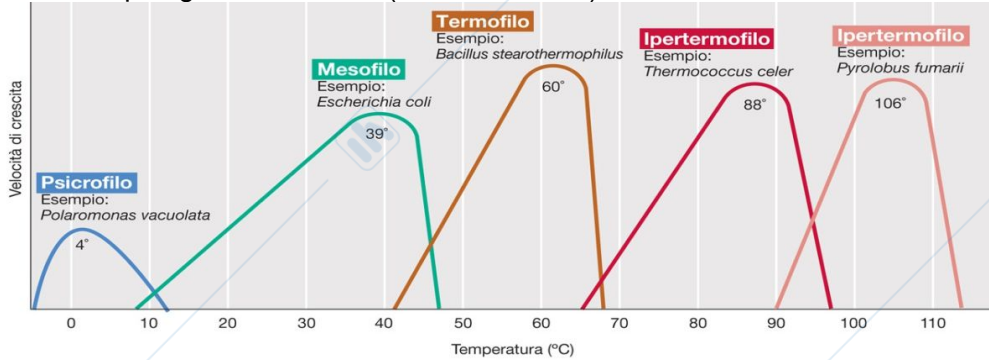
Misurazione indiretta della crescita microbica: **la torbidità**, misurata con uno spettrofotometro o un colorimetro.

Microbiologia
1 anno 2 semestre

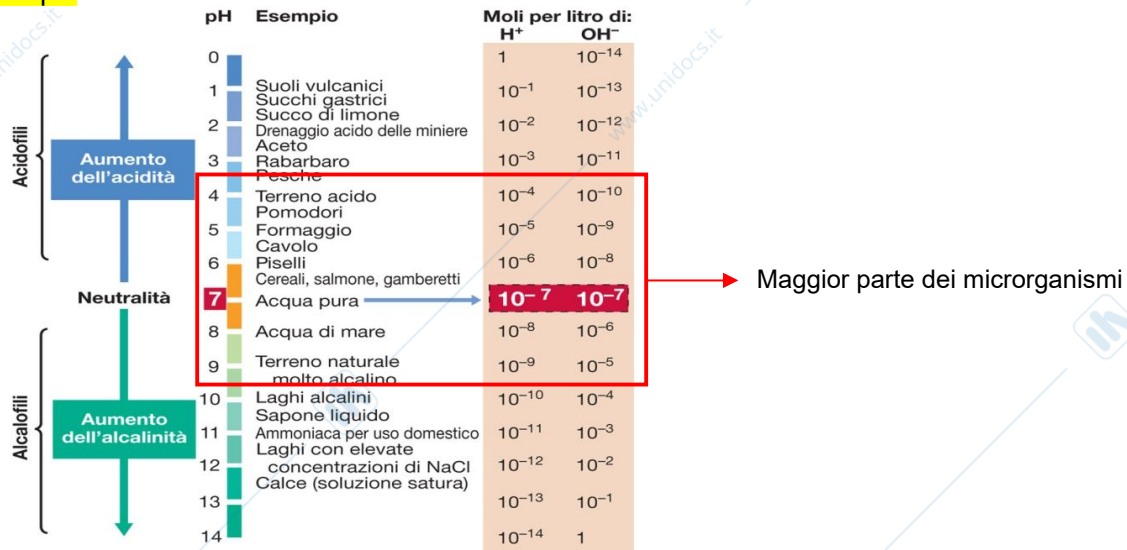
Fattori di crescita che svolgono un ruolo fondamentale nel controllo della crescita microbica

• **Temperatura**

Es. batteri patogeni: MESOFILI (escherichia coli)



• **pH**



Richieste batteriche per la crescita:

- ossigeno (presente o assente)
- energia
- nutrienti
- temperatura ottimale
- pH, NaCl ottimale

Si possono identificare 3 diversi gruppi → particolari enzimi trasformano i derivati tossici in O₂ molecolare, agendo sui radicali dell'ossigeno che attaccano le macromolecole.

- **Aerobi obbligati**: crescita solo in presenza di O₂
Es. *mycobacterium tuberculosis*
- **Anaerobi obbligati**: crescita solo in completa assenza di O₂
Es. *clostridium tetani*
- **Anaerobi facoltativi**: la maggior parte dei batteri, in entrambe le condizioni

Il metabolismo batterico

= tutti i processi chimici che hanno luogo nella cellula necessari alla vita dei microrganismi

- o **catabolismo** = scissione di composti complessi in composti più semplici
produzione di energia → reazioni esoergoniche
- o **anabolismo** = sintesi di composti complessi
uso di energia (biosintesi) → reazioni endoergoniche

organismi chemiorganotrofi: utilizzano composti organici come fonte di carbonio e di energia

La conservazione dell'energia

Nei chemiotrofi sono conosciuti due meccanismi destinati alla conservazione dell'energia:

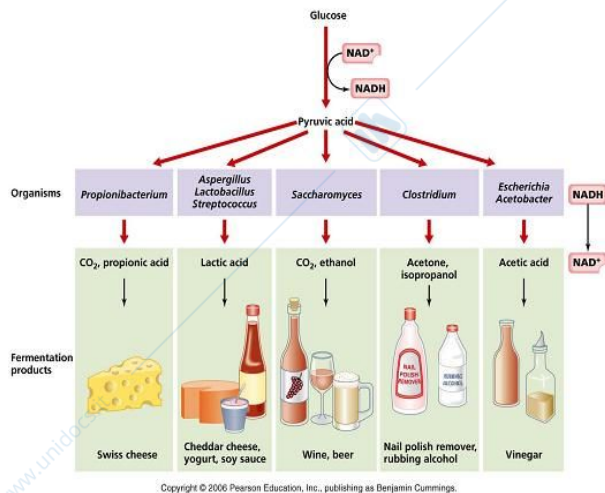
- fermentazione

Microbiologia
1 anno 2 semestre

- respirazione

Identico risultato finale: **sintesi di ATP** (reazione endoergonica) → diverso meccanismo

I batteri possono produrre ATP mediante 2 meccanismi



1) La fermentazione (bassa resa di energia)

Vengono prodotte **2 molecole di ATP** + acido piruvico che a seconda della specie batterica si trasforma di cose diverse (lattobacillo → ACIDO LATTICO, lieviti → CO₂ + ETANOLO..)

La sintesi di ATP è il risultato della *fosforilazione a livello di substrato*; nella via biochimica viene aggiunto un gruppo fosfato a un intermedio, che diviene un gruppo fosfato ad "alta energia" e alla fine viene trasferito all'ADP per formare ATP.

La glicolisi, detta anche via di Embden-Meyerhof, è un esempio di fermentazione. Il suo risultato è il consumo di glucosio, la

sintesi di 2 molecole di ATP e prodotti della fermentazione.

2) La respirazione (ad alta resa di energia)

Vengono prodotte **38 molecole di ATP**

È un processo ossidativo in cui il donatore di elettroni è un composto organico e l'accettore finale di elettroni è un composto inorganico.

- Respirazione aerobia
- Respirazione anaerobia

Ciclo di KREBS: acido piruvico → H₂O + CO₂ + liberazione di elettroni

Fosforilazione ossidativa: elettroni trasferiti ad accettore finale inorganico

La liberazione di energia che si accompagna al trasporto degli elettroni viene utilizzata per la **sintesi di ATP**

- ✓ Aerobi obbligati → solo la respirazione aerobia
- ✓ Anaerobi obbligati → solo la respirazione anaerobia o la fermentazione. Sono privi di enzimi che neutralizzano i composti tossici dell'ossigeno.
- ✓ Anaerobi facoltativi → possono utilizzare la respirazione aerobia, anaerobia o la fermentazione a seconda delle condizioni ambientali

Virologia generale

→ esistono virus di ogni specie dentro il nostro organismo → microbioma e viroma

- Sono **PARASSITI ENDOCELLULARI OBBLIGATI** totalmente dipendenti da una cellula vivente per la replicazione (utilizzano i sistemi cellulari dell'ospite per dirigere la sintesi delle componenti virali. Senza l'assistenza cellulare, non sono capaci di riprodurre le informazioni contenute nei loro genomi)
- I virus sono privi delle informazioni genetiche che codificano per l'apparato necessario per la generazione di energia metabolica o per la sintesi proteica (ribosomi etc). Essi sono quindi totalmente dipendenti dalla cellula ospite.

Sono **microrganismi acellulari** che conservano la loro infettività anche dopo il passaggio attraverso filtri che trattengono i batteri.

Misurano dai **0,2 mm ai 0,05 mm** e sono visibili solo al microscopio elettronico (al microscopio ottico sono visibili gli effetti di un virus su una cellula)

Possiedono soltanto una specie di acido nucleico (**DNA o RNA**)

La replicazione avviene per assemblaggio delle componenti virali e non per divisione

Contengono una proteina (antirecettore) legante il recettore per aderire alle cellule infettabili

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Composizione chimica

- A differenza di quanto avviene nelle cellule eucariotiche e procariotiche in cui il depositario dell'informazione genetica è sempre il DNA, nei virus il genoma è costituito da **DNA (Deossiribovirus) o da RNA (Ribovirus)**
- La porzione proteica costituisce la parte più cospicua del virione: 90% nei virus provvisti di involucro lipoproteico. Le proteine virali strutturali, codificate dal genoma virale, costituiscono l'**involucro proteico o CAPSIDE (a simmetria elicoidale o icosaedrica)**
- Involucro proteico + genoma virale: **NUCLEOCAPSIDE**
- La componente lipidica è presente solo nei virus che possiedono un involucro lipoproteico esterno al nucleo-capside: **PERICAPSIDE o PEPLOS**

Il pericapside rappresenta un involucro addizionale rispetto al capside: sempre presente nei virioni a **simmetria elicoidale** ed in alcune famiglie con capsidi a **simmetria isometrica**

- è un guscio lipidico che DERIVA DA MEMBRANE CELLULARI.
Riveste il capside e contiene le glicoproteine virali che mediano l'ingresso e l'uscita del virus nella cellula e l'induzione della risposta immune.

La replicazione virale

La replicazione virale avviene solo in cellule sensibili e permissive

- **Trovare e entrare in una cellula ospite.**
In quanto parassiti obbligati, i virus devono trovare il giusto tipo di cellula per la loro replicazione, la devono invadere e portare il proprio genoma al giusto sito di replicazione.
- **Sintetizzare proteine virali.**
Tutti i virus sono parassiti per la traduzione; il virus deve produrre mRNA (a meno che non sia già a ss(+)RNA. Devono esistere precise strategie di produzione di RNA messaggero virale
- **Sintetizzare genomi virali.**
Molti genomi virali sono copiati dal macchinario sintetico cellulare in cooperazione con proteine virali

Le fasi del ciclo replicativo:

- 1) **Attacco** (adsorbimento)
- 2) **Penetrazione** → endocitosi o fusione
- 3) **Decapsidizzazione** (denudamento)
- 4) **Sintesi macromolecolari**

Acido nucleico e proteine ad opera del metabolismo cellulare riprogrammato dal virus durante la fase di infezione

5) **Maturazione**

Assemblaggio dei capsomeri ed impacchettamento

Funzioni dei virus:

- Produrre progenie virale.** Il genoma virale, le proteine del capside e dell'envelope devono essere trasportate attraverso la cellula fino al sito di assemblaggio; la corretta informazione per l'assemblaggio deve essere quindi programmata in anticipo
- Diffondere all'interno di un ospite e da ospite a ospite.** Per assicurarsi la sopravvivenza il virus deve propagarsi in nuove cellule
- Superare le difese dell'ospite.** L'ospite è in grado di distinguere il "proprio" e difendersi dal "non proprio". I virus hanno evoluto delle strategie per combattere queste difese.

Qualunque sia il loro genoma, i virus devono trascrivere un mRNA leggibile dai ribosomi della cellula:

- **Virus a DNA:** vengono trascritti e replicati come geni cellulari dalla RNA e DNA polimerasi DNA dipendente nel nucleo. Codificano proteine **TRANSATTIVANTI** che promuovono selettivamente la trascrizione dei messaggeri virali

Microbiologia
1 anno 2 semestre

- **Virus a RNA:** devono codificare speciali enzimi per trascrivere l'RNA del genoma in RNA messaggero (RNA pol RNA dipendenti) o l'RNA in DNA (trascrittasi inversa). Nei virus a RNAss (-) questi enzimi sono contenuti nel virione come enzimi strutturali.

L'RNA polimerasi virale è un enzima che compie molti errori: il genoma e le proteine virali mutano continuamente e quindi sfuggono al riconoscimento del sistema immunitario

Gli RNA messaggeri virali vengono tradotti nei ribosomi

I virus hanno elaborato strategie diverse per inibire la replicazione del DNA cellulare e bloccare la sintesi proteica cellulare, in modo da convogliare gli apparati di trascrizione e traduzione per l'espressione dei geni virali.

Virus e infezioni

I virus sono responsabili di molte malattie nell'uomo, negli animali e nelle piante:

- virus animali
- virus vegetali
- virus batterici (batteriofagi o fagi)

Trasmissione virale

MODALITA'	ESEMPI
Respiratoria	Paramyxovirus, virus influenza, rhinovirus, enterovirus, virus varicella zoster, parvovirus B19
Oro-fecale	Picornavirus, rotavirus, adenovirus
Per contatto (lesioni, saliva, oggetti contaminati)	Virus dell'herpes simplex, rhinovirus, poxvirus, adenovirus
Zoonosi (animali, insetti)	Virus della rabbia
Attraverso il sangue	HIV, HTLV-1, cytomegalovirus, virus epatiti B, C e DELTA
Attraverso rapporto sessuale	Virus trasportati nel sangue, virus dell'herpes simplex, papillomavirus umano
Trasmissione materno-fetale	Virus della rosolia, cytomegalovirus, parvovirus B19, virus dell'herpes simplex, virus della varicella-zoster

Esito dell'infezione

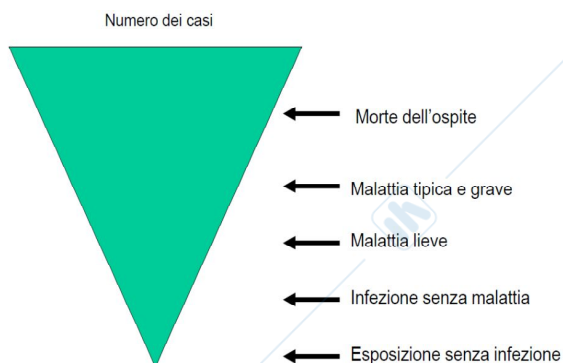
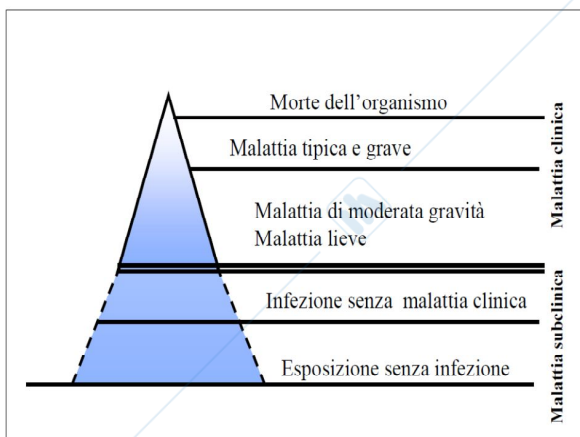
1. **TRASFORMAZIONE:** il genoma virale si integra in quello cellulare e ne altera l'espressione. Il ciclo cellulare non è più regolato
2. **LITICA:** il virus si replica; la cellula muore (influenza)
3. **PERSISTENTE:** il virus si replica lentamente; la cellula non muore (infezioni croniche, epatiti)
4. **LATENTE:** il virus permane nella cellula in uno stato silente, da cui si riattiva saltuariamente (herpes)
5. **NON PRODUTTIVA:** il virus non si replica; la cellula non è suscettibile o permissiva

Meccanismi patogenici

- **Danno diretto** → lisi oppure trasformazione
- **Danno indiretto** → danno su base infiammatoria, danno da immunocomplessi circolanti, innesco di processi autoimmunitari

Microbiologia
1 anno 2 semestre

CONCETTO ICEBERG DELL'INFEZIONE



Diagnostica virologica

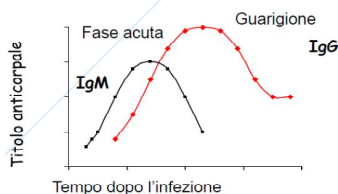
La diagnosi delle infezioni virali avviene attraverso due processi:

- Indagine sierologica
- Indagine virologica

Lo scopo dell'indagine è dimostrare la presenza del virus o di sue tracce nell'organismo (antigeni, genoma) e ricercare nel siero del paziente la comparsa o l'aumento del titolo degli anticorpi specifici per il virus di cui si sospetta la presenza

DIAGNOSI SIEROLOGICA
Ricerca di ANTICORPI

IgM: indicano, solitamente, un'infezione recente o in atto
IgG: indicano una infezione progressa



1. Prelievo del materiale patologico (alla comparsa dei sintomi il titolo virale è più elevato)
2. Isolamento del virus in coltura cellulare
3. Identificazione del virus isolato
→ impiego di anticorpi specifici diretti contro antigeni virali
4. Dimostrazione della risposta immunitaria specifica (presenza di anticorpi antivirali indice di avvenuta infezione, ricerca di IgM)

LA VACCINAZIONE: conferire un'immunità protettiva verso le malattie infettive stimolando attivamente una risposta immune attraverso la somministrazione di specifici antigeni (vaccini). Si esegue l'inoculazione di microorganismi o parti di essi resi innocui attraverso trattamenti chimico-fisici o manipolazioni genetiche, ma ancora in grado di indurre una efficace risposta immunitaria.

- **VACCINI A VIRUS INATTIVATO (O UCCISO)** es. antipolio, anti-influenzale
- **VACCINI A VIRUS ATTENUATO** es. vaccino varicella
- **VACCINI A SUBUNITA' (COMPONENTI VIRALI PURIFICATE)** es. epatite B

Virologia sistematica

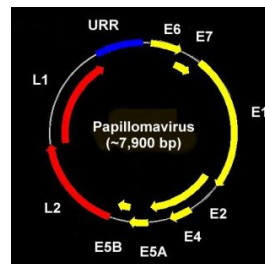
HPV papilloma virus

Virus a DNA doppio filamento
Specie - specifici
Epiteliotropi → agisce sugli epitelii
Si tratta di virus piccoli (max 10 geni in tutto)

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Possiedono un'organizzazione genica conservata

- Geni precoci
Codificano per proteine di tipo funzionale
- Geni tardivi
Codificano per il capside del virus
Si dividono in:
 - L1= proteina utilizzata per il vaccino contro l'HPV
 - L2
- Regione promotrice che regola gli altri



Sono dotati di uno spiccato tropismo per gli epitelii squamosi pluristratificati dell'epidermide (HPV cutanei) e delle mucose (HPV mucosali); la loro replicazione è condizionata allo stato di differenziamento cellulare (non è pertanto possibile propagarli in colture cellulari in vitro)

Lo sviluppo del tipo di malattia è determinato dalla sequenza genica:

- HPV α (mucosali)
- HPV β (cutanei)

Nell'ambito dei vari sottotipi di Papillomavirus umani esistono dei genotipi definiti ad "ALTO RISCHIO" (alto potere trasformante; es.: genotipi 16 e 18) ed altri definiti a "BASSO RISCHIO" (bassa capacità trasformante; es.: genotipi 6 e 11) in funzione del loro potere tumorale

La loro capacità trasformante dipende dalla abilità dei geni E6 ed E7 di HPV nell'interferire con l'espressione di alcuni geni definiti "soppressori tumorali" (es.: p53 e pRb).

- E6 e E7 sono detti **oncogeni funzionali** e interferiscono con P53 e retinoblastoma che corrispondono ai "guardiani del ciclo cellulare"

Come avviene il contagio?

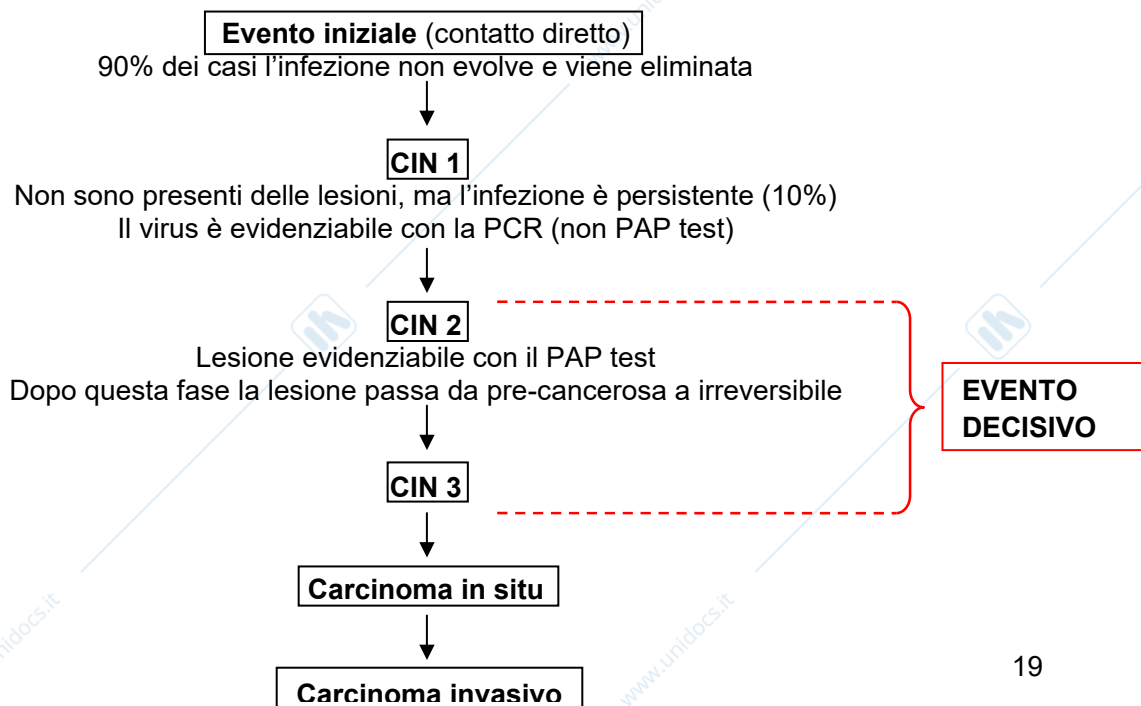
Per contatto diretto (via sessuale)

A livello dell'epitelio deve esserci una lesione:

- Lesione cutanea
Verruche, carcinomi cutanei
- Lesione mucosa
Candilomi acuminati e piani (pene, genitali femminili, area perianale e retto), papillomi delle vie respiratorie, papillomi congiuntivali, lesione della mucosa orale e congiuntivale, carcinomi della cervice uterina, orofaringe e laringe.

Evoluzione naturale HPV

Si tratta di un'infezione molto lenta → si manifesta dopo tanto tempo dal contagio



Microbiologia
1 anno 2 semestre

L'evento decisivo si ha tra la fase CIN 2 e CIN 3: in questa fase avviene l'integrazione del genoma virale con il genoma cellulare

- Il gene E2 controlla e inattiva E6 e E7 fino a quando il virus si trova in fase episomiale (episoma=plasmide)

Quando il virus si integra il punto di integrazione è a metà del gene E2

→ E2 viene **inattivato**

→ E6 e E7 vengono espressi a livelli massimi

- Evento casuale (stocastico): questo spiega perché le % di trasformazione sono bassissime

I tumori a livello cutaneo (HPV cutanei) hanno bisogno di un altro evento per trasformare E6 e E7 (es. esposizione al sole..)

Vaccino → super efficace, ma espone alle altre MST

I retrovirus

Sono un gruppo particolare di virus che si riproducono grazie ad un enzima → trascrittasi inversa, che permette di convertire il proprio genoma da RNA a DNA.

DNA polimerasi RNA-dipendente → trascrive il DNA su un template di RNA

Trasmissione interindividuale

- **RETROVIRUS ENDOGENI:** presenti in tutte le cellule dell'ospite compresa la linea germinale, sono trasmessi verticalmente da una generazione all'altra. Sono in genere silenti, ma possono essere attivati, fino alla produzione di virioni completi. Nella specie umana gli HERV (Human Endogenous Retroviruses) rappresentano l'8% del genoma.
- **RETROVIRUS ESOGENI:** gran parte dei retrovirus patogeni sono trasmessi orizzontalmente. (HIV)

Meccanismi attraverso cui i Retrovirus possono determinare la formazione di cellule neoplastiche

- Retrovirus acuti:** trasformazione attraverso l'espressione del gene *onc*. Virus delle leucemie acute
- Retrovirus cronici:** inducono trasformazione neoplastica inserendo il proprio genoma in quello della cellula ospite vicino a geni che regolano la proliferazione cellulare, innescando la proliferazione clonale. Virus delle leucemie croniche. Mutagenesi da inserzione
- Transattivazione:** i retrovirus come HTLV-1 e -2 contengono più geni nel loro genoma, tra questi geni che codificano per proteine transattivanti, cioè in grado di agire a distanza su geni regolatori cellulari.

Esistono 3 generi importanti di retroviridae

- Oncovirus (HTLV1 e HTLV2)
- Lentivirus (HIV)
- Spumavirus

HIV (retrovirus lentivirus)

Virus a RNA + doppio filamento → tenuti insieme in 5'

Il doppio filamento si trova nel capsido insieme alla trascrittasi inversa

Possiede una matrice con proteine importanti a livello diagnostico

Envelope rivestito da proteine recettoriali utilizzate per infettare la cellula

Si tratta di un virus formato da 3 geni codificanti principali:

1. GAG (→ proteine interne)
2. POL (→ trascrittasi inversa)
3. ENV (→ proteine recettoriali)
 - GP120 e GP41 che derivano dalla GP160
Queste proteine sono essenziali nel processo di fusione: permettono l'entrata del nucleo capsido all'interno della membrana cellulare formando un poro.
 - I linfociti CD4 riconoscono le GP120

Microbiologia
1 anno 2 semestre

AIDS Acquired Immuno Deficiency Sindrome

Serie di infezioni estremamente gravi, causate da microorganismi opportunisti e caratterizzate da neoplasie (sarcoma di Kaposi, linfomi cerebrali) complicanti un già grave deficit del sistema immunitario

Identificata per la prima volta nel 1981 negli USA

SIV antenato HIV (virus delle scimmie)

→ Salto di specie

Patogenesi dell'aids

- Modalità di trasmissione: SOLO PARENTERALE, rapporti sessuali, uso promiscuo di siringhe, contatti di sangue, infezione materno-fetale, transplacentare, perinatale, parto, allattamento
- Decorso della malattia: Infezione primaria (asintomatica/3-6 settimane ⇒ alta viremia), Malattia acuta autorisolvibile (febbre/sintomi simil mononucleosici) ⇒ 1 sett-3 mesi ⇒ Risposta immunitaria (↓ o eliminazione della viremia, sequestro virus nei linfonodi) ⇒ latenza clinica (assenza di manifestazioni cliniche evidenti) ⇒ latenza virale (il virus si replica nei linfonodi/ produzione di proteine virus specifiche ⇒ lesioni)
- Sintomatologia morbosa: linfadenopatia persistente in sede extrainguinale ⇒ AIDS Adenopathic Syndrome ⇒ AIDS conclamato ⇒ morte

Diagnosi di AIDS

- Ricerca di anticorpi anti-HIV nel siero (sintomo di avvenuta infezione - presenza del virus nell'organismo) con tecniche immunoenzimatiche
- Ricerca degli anticorpi diretti contro i singoli polipeptidi con western-blot
- Ricerca degli antigeni virali (p24)
- PCR (ricerca del genoma del virus)
- Isolamento del virus in coltura (coltivazione dei linfociti del soggetto insieme a linfociti di donatori sani) ⇒ determinazione dei livelli di trascrittasi inversa o del livello di antigeni virus specifici

Virus delle Epatiti

Virus	HAV	HBV	HCV	HDV (delta)	HEV
Classificazione	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	? (viroide?)	Caliciviridae
Genoma	RNA +	DNA	RNA +	RNA -	RNA +
Epatite	A	B	C	D	E
Via di trasmissione	Oro-fecale	Ematogena	Ematogena	Ematogena	Oro-fecale
Periodo di incubazione (gg)	15-50	14-180	35-70	21-90	25-55
Cronicizzazione	No	5-10%	50% circa delle forme sintomatiche	Come HBV	No
Letalità	0,1-0,2%	0,5-5%	Circa il 20% delle forme croniche → cirrosi, carcinoma primario	Aggrava notevolmente l'infezione da HBV	0,1-2,0% (fino al 20% delle donne in gravidanza)

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Parvovirus

Colpisce prevalentemente i bambini

Agente eziologico della V malattia

- Inizio con forma simil-influenzale
- Compare un'esantema (gote rosse, può diffondersi nel resto del corpo) in questa fase la malattia è già terminata, la persona è stata infettiva prima
- Bersaglio: precursore degli eritrociti, causa una crisi aplastica transitoria

Se infettata una donna in gravidanza → morte del feto

In generale è un tipo di infezione benigna (si risolve da sola)

Morbillo (paramyxovirus)

È un virus altamente contagioso (più della varicella)

Si manifesta con

- Sindrome simil-influenzale
- Macchie di Koplik a livello della mucosa

Periodo di incubazione molto lungo (7-14 gg)

L'infezione primaria dà un tipo di immunità permanente

Nonostante di tratti di una malattia che si risolve facilmente, può dare delle complicazioni:

- Polmonite (1 su 20)
- Encefalite (1 su 1000)
- Otite (1 su 10)
- Morte (1 su 1000)

Esiste la possibilità di vaccino che è tra quelli obbligatori

Contagio attraverso starnuti e colpi di tosse

- Compare sul corpo un'esantema molto puringinoso su tutto il corpo: eruzioni cutanee dislocate

Parencfalite sclerosante subacuta (PESS)

Evoluzione maligna del virus → subisce una mutazione e infetta il cervello

È poco riconosciuta perché si manifesta come un deficit di attenzione (tipico nei bambini)

Parotite

Agente eziologico della malattia degli "orecchioni"

Ingrossamento delle ghiandole parotidi (può essere anche monolaterale) generalmente ha evoluzione spontanea

Vaccino perché → può essere pericolosa per i maschi se contratta in pre-adolescenza (può causare orchite e portare ad atrofia testicolare) e per le donne gravide nel I trimestre di gravidanza

- Il virus viene disseminato in tutto il corpo a partire dal sistema respiratorio

Le infezioni in gravidanza

Episodi infettivi in donne sane → meccanismi di protezione per il feto

- Placenta
- Anticorpi materni
- Produzione di anticorpi da parte del feto stesso (a partire dal 5° mese)

La gravidanza è una situazione particolare: la donna si trova in uno stato di immunodepressione per facilitare la tolleranza del feto → è più facile quindi l'infezione da parte di qualche agente patogeno

Infezioni trasmesse in senso "verticale" (madre → feto)

- Infezioni congenite (attraversano la placenta)
- Infezioni perinatali (durante il parto)
- Infezioni post-natali (durante l'allattamento)

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Il danno fetale dipende da molti fattori:

- Trattamento farmacologico
- Risposta immunitaria del feto
- Stadio di sviluppo al quale l'infezione avviene
- Ecc.

Quando si instaura un'infezione

1. Stabilire l'agente
2. Valutare il rischio fetale
3. Valutare il rischio portato dal trattamento farmacologico

Ricordare che in corso di infezione materna vengono prodotte per prima le IgM che non possono proteggere il nascituro (non sono in grado di passare la placenta) poi vengono prodotte le IgG (che attraversano la placenta)

TORCH

Toxoplasmosi

È un protozoo → *toxoplasma gondii*

Ha come ospite definitivo il gatto: è la specie che infetta più facilmente ed effettua un ciclo di riproduzione completo (l'uomo è solo un ospite accidentale → non riesce a riprodursi al suo interno)

Il ciclo biologico:

1. L'infezione viene acquisita dal gatto e si riproduce a livello dell'intestino (fase INTESTINALE)
2. Cambia forma e si tramuta in oocisti che il gatto rilascia in ambiente esterno tramite le proprie feci (fase EXTRAINTESTINALE)
 - Sono molto resistenti al calore

Se viene infettata una donna gravida → passa la barriera placentare → toxoplasmosi congenita

- Morte embrionale
- Problemi alla vista
- Idrocefalo
- Calcificazioni intracraniche

La donna non si accorge di essere stata infettata (è asintomatico)

- ✓ Se si ha contratto l'infezione prima della gravidanza, il nostro sistema immunitario protegge anche il nascituro (→ nella sierologia bisogna cercare gli anticorpi anti toxo)

Non esiste vaccino quindi è molto importante la prevenzione (vedi consigli nutrizionali in gravidanza)

Rosolia

Virus con evoluzione benigna se contratto durante l'infanzia

Se viene infettata una donna gravida → passa la barriera placentare → rosolia congenita

La gravità del danno embrionale si riduce con l'avanzare dell'EG

Le sequele sono:

- Aborto
- Iposviluppo
- **Cataratta, sordità, malformazioni craniche**

Non esiste un trattamento farmacologico che si può instaurare → vaccinazione per prevenire

- ✓ Se si ha contratto l'infezione prima → immunità a vita
- ✓ Se contratta durante la gravidanza può succedere che il nascituro non presenti alcuna sequela inizialmente e poi in età adulta sia soggetto a diabete.

Citomegalovirus

Herpes virus (HCMV)

È un virus a DNA → malattia di tipo asintomatico (oppure molto modesto, simil-mononucleosica)

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Vie di contagio:

- Fluidi biologici (tutti → urine, latte materno, sangue, saliva..)

Si contrae soprattutto durante l'infanzia → il virus rimane silente per sempre una volta contratto, perché l'organismo produce anticorpi

Se contratto in gravidanza dà una sindrome congenita al 10% dei neonati infettati in utero durante il I trimestre di gravidanza:

- Ittero
- Porpora piastrinopenica
- Alterazioni neurologiche

Il bambino può essere contagiato anche durante il parto o successivamente, perché il virus può essere trasmesso tramite il latte materno

→ Nei due anni successivi alla nascita rilascia il virus tramite le proprie urine

Esistono dei farmaci antivirali che però NON possono essere utilizzati durante la gravidanza (tossici per il feto)

Herpes simplex virus

Si possono distinguere due tipi:

- **Tipo 1 → HSV-1**

Caratteristico dell'infanzia

Agente eziologico della febbre, manifestazioni erpetiche cutanee o mucose localizzate nella cute della zona perorale o nella mucosa boccale

Contagio interumano diretto

Rimane silente

- **Tipo 2 → HSV-2**

Caratteristico dell'età adulta

Interessa la zona genitale

Trasmissione in concomitanza con l'inizio della vita sessuale dell'individuo

→ Pericoloso per il nascituro specialmente durante il momento del parto vaginale (rara trasmissione di tipo placentare)

→ Nel nascituro si manifesta come una forma disseminata, molto grave specie se interessa il sistema nervoso centrale

→ Controllo sempre dell'area genitale

Varicella (sempre herpes virus)

Virus a DNA

Colpisce unicamente gli esseri umani durante l'infanzia

Contagio tramite → scambio di saliva o siero delle vescicole

1. Penetra attraverso l'apparato respiratorio
2. Esantema → vescicole piene di liquido
3. Si trasforma in croste → cadono

In generale è un tipo di infezione benigna che si risolve da sola (se contratta da bambini, se invece il contagio avviene in età adulta è molto più debilitante)

È una malattia contagiosa

Una volta contratta rimane silente a livello dei **gangli delle radici nervose spinali**:

- Nel 10-20% dei casi il virus si risveglia a distanza di anni (dopo i 50 anni) dando luogo all'herpes zoster "fuoco di sant'Antonio" (molto doloroso perché interessa i nervi)
- È un tipo di manifestazione clinica secondaria, perché si esprime solo negli organismi che hanno già contratto la varicella

Il vaccino presenta un virus molto attenuato che potrebbe comunque esporre l'individuo all'herpes zoster in futuro → se ci si vaccina entro 72h dal contagio con il virus blocca l'infezione (uno dei pochi casi in cui la vaccinazione post-contagio contrasta la manifestazione)

- Se si contrae in gravidanza i problemi maggiori si hanno nel III trimestre: il bambino nascendo si infetta con le vescicole della madre (mortalità fino al 30%)
Il vaccino va fatto 3 mesi prima di iniziare una gravidanza

Microbiologia
1 anno 2 semestre

AIDS e gravidanza

Distruzione delle difese immunitarie

Esistono ora trattamenti farmacologici per ridurre la trasmissione materno-fetale del virus dell'HIV (ora ridotto al 2% il tasso di infezione)

La trasmissione può avvenire

1. In utero

Il virus passa la barriera placentare

2. Nel momento del parto

3. Dopo il parto

Tramite l'allattamento materno

I fattori che possono aumentare il rischio:

- Stato di immunocompetenza della mamma (livello dei linfociti e della viremia)
- Allattamento al seno → virus presente nel latte
- Fattori ostetrici → in caso di HIV si preferisce un cesareo verso le 38set

L'allattamento artificiale non può essere sempre scelto: in alcune aree del mondo (tipo. Africa) le condizioni igieniche non permettono l'uso di acqua per la preparazione del latte, perciò il bambino viene comunque allattato al seno.

Non esiste vaccino → test di screening sia mamma che partner (ricerca anticorpi contro HIV1/2)

Sifilide

Malattia infettiva contagiosa mediante delle ferite e ulcere a livello genitale, buccale, rettale a seguito di contatto sessuale.

Agente eziologico → batterio treponema pallidum (batterio di forma elicoidale)

Inizialmente nel nostro continente non c'era: dopo il 1500 → ipotizzato che fosse un batterio tipico delle popolazioni delle americhe e con il 1492 è stato portato nel territorio europeo

Se non curata porta alla morte dell'individuo

Si manifesta con 3 periodi

1. Sifilide recente

Una volta che penetra

→ prima manifestazione SIFILOMA (nodulo indolente rosso scuro che compare nel punto di penetrazione del batterio) che dopo un po' scompare spontaneamente (sede genitale, ano-rettale, bucco-faringea)

→ Comparsa di macchie rossastre su tutto il corpo: SIFILODERMI che scompaiono spontaneamente dopo qualche settimana

2. Sifilide latente

La malattia entra in uno stadio di latenza che può durare anche anni

Il batterio continua ad infettare altri organi → fino agli organi vitali

3. Sifilide tardiva

Infezione generalizzata che coinvolge fegato, cute, ossa, cuore e cervello

→ morte dell'individuo

Terapia antibiotica a base di penicillina che deve essere effettuata nella prima fase

Non dà un'immunità a vita → è tra le malattie riemergenti (trasmissione sessuale)

Se viene infettata una donna gravida

- passa la barriera placentare → sifilide congenita
 - ❖ aborto
 - ❖ nascita feto morto
- lesioni del capezzolo
- lesioni dei genitali

Non esiste un vaccino → importante effettuare lo screening durante la prima visita in gravidanza

Microbiologia
1 anno 2 semestre

Listeriosi

Batterio chiamato *Listeria monocytogenes* GRAM+ presente in una grande varietà di specie animali, piante e suolo

Trasmissione per via oro-fecale

La donna gravida (*Listeriosi congenita*) manifesta una sindrome influenzale o asintomatica

→ l'infezione può essere trasmessa al nascituro che provoca

- ❖ meningite
- ❖ polmonite
- ❖ setticemia
- ❖ aborto

Bisogna fare attenzione anche alla *Listeriosi neonatale* (poiché si tratta di un'infezione trasmessa per via oro-fecale)

Non esiste un vaccino → importante la prevenzione (vedi toxo + bisogna evitare il consumo di formaggi a pasta molle e fare attenzione che il batterio cresce anche a 4 gradi)

Streptococcus agalactiae

GRAM+ comune abitante dell'intestino e della flora batterica delle vie urogenitali femminili dei mammiferi

→ problema di infezione SOLO perinatale/neonatale (infettato durante il parto)

Può causare

- ❖ meningite
- ❖ polmoniti
- ❖ sepsi

Per questo motivo si effettua un tampone qualche settimana prima del parto → se è presente il batterio, durante il travaglio si effettua la terapia antibiotica preventiva.
