

# OVERVIEW SUI BATTERI

# Cosa sono i batteri?

I batteri sono organismi semplici, unicellulari, **procarioti**, di piccole dimensioni.



Illustration: Don Smith

Anche se non possiamo vederli ad occhio nudo, rappresentano la forma vivente più diffusa sulla Terra!



PROKARYOTES



BACTERIA

ARCHAEA

EUKARYOTES



PLANTS

FUNGI

ANIMALS

## DIFFERENZE TRA CELL EUCARIOTICA E PROCARIOTICA

1. CELL PROCARIOTICA NON COMPARTIMENTALIZZATA
2. CELL PROCARIOTICA HA SOLO UN CROMOSOMA CIRCOLARE
3. RIBOSOMI PROCARIOTICI 70S (30S +50S).
4. MEMBRANA BATTERICA NON CONTIENE STEROLI

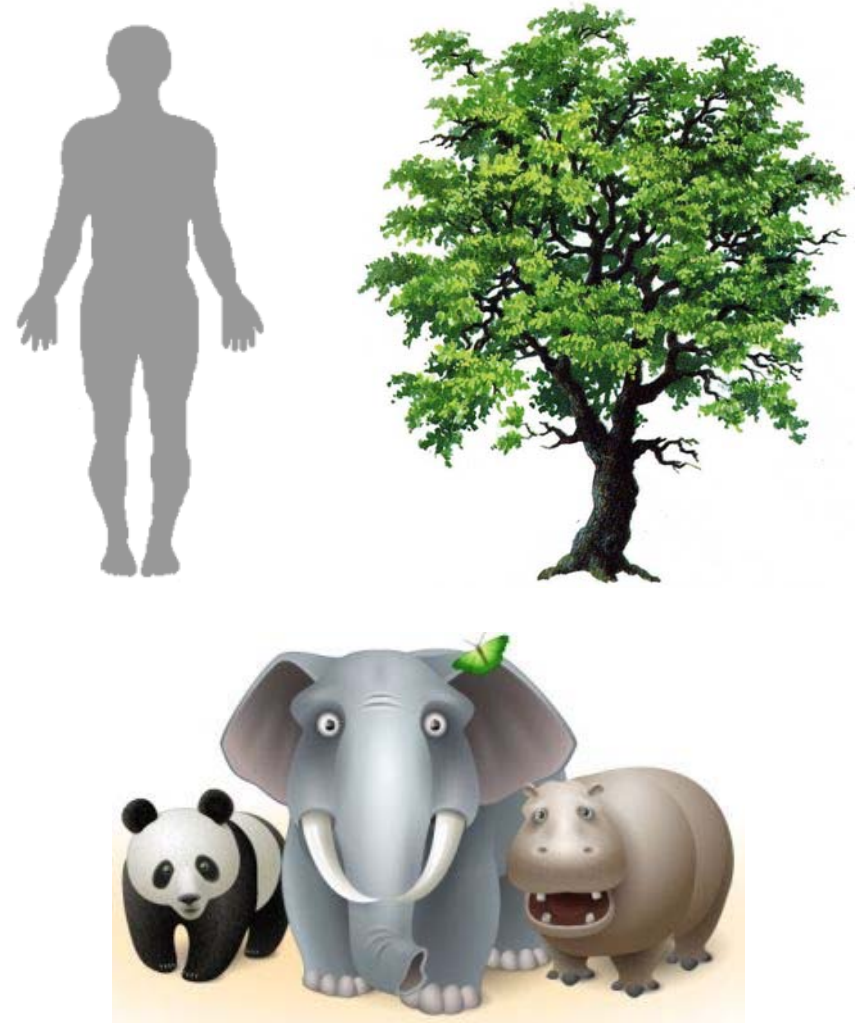


# HABITAT DEI BATTERI



## Si distinguono diversi tipi di microrganismi, sulla base dei rapporti che questi contraggono con l'ospite:

- **SIMBIONTI:** microrganismi che vivono e si moltiplicano a contatto con l'ospite senza provocare danni e instaurando un rapporto di reciproco beneficio
- **COMMENSALI:** microrganismi che vivono e si moltiplicano a contatto con l'ospite senza provocare danni
- **PATOGENI:** microrganismi che sono in grado di vivere a spese di altri organismi viventi provocandovi una malattia
- **OPPORTUNISTI:** microrganismi normalmente innocui, ma in grado di provocare malattie, anche gravi, in seguito ad un indebolimento delle difese dell'organismo



Anche l'uomo è abitato da milioni di batteri!

**BATTERI SIMBIONTI**  
**BATTERI COMMENSALI**

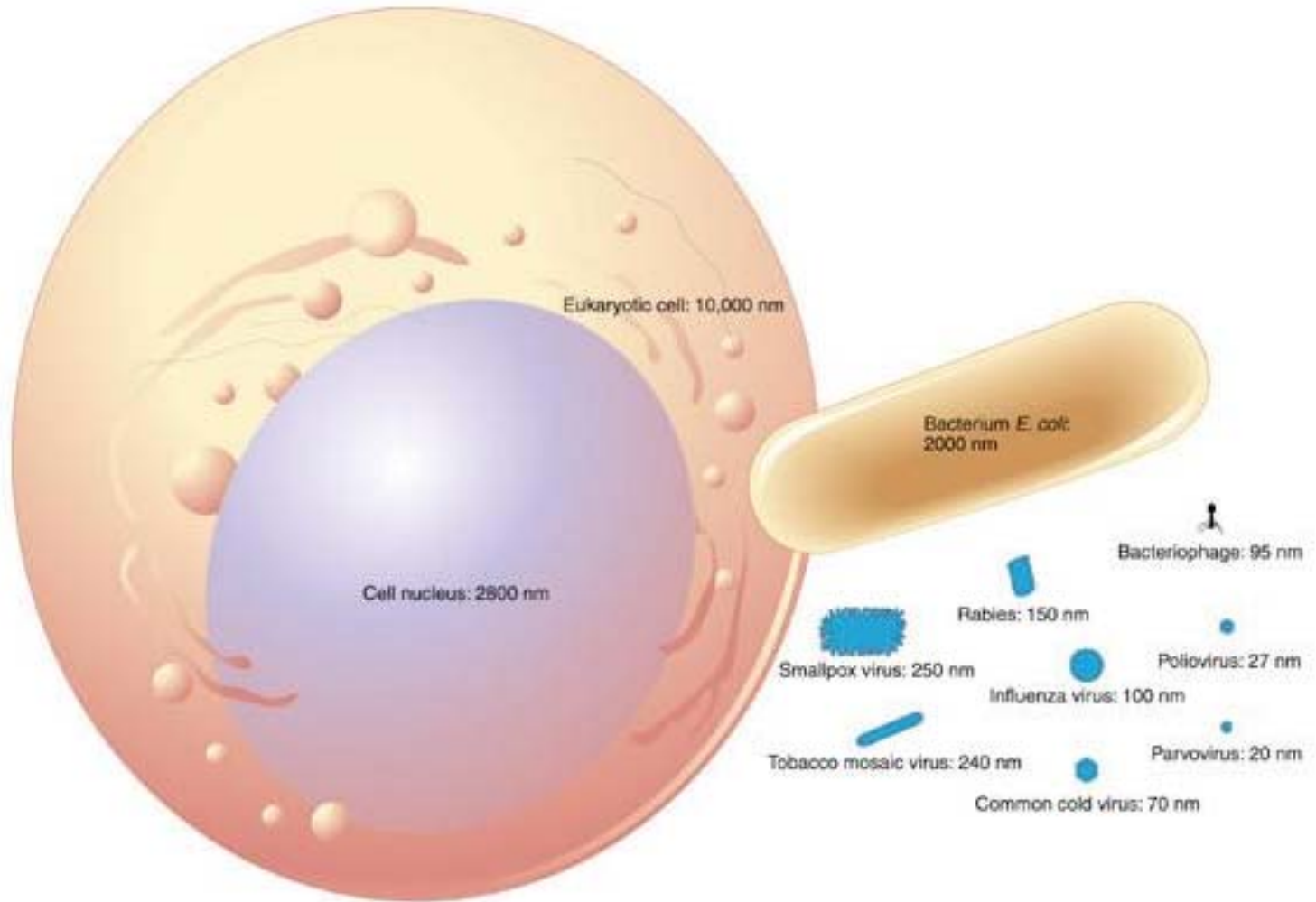


**BATTERI**  
**PATOGENI**

**Tabella 6.1** Generi batterici rappresentativi presenti nella flora normale dell'uomo.

Regioni anatomiche	Microrganismi
Pelle	<i>Staphylococcus, Corynebacterium, Acinetobacter, Propionibacterium, Micrococcus</i>
Cavità orale	<i>Streptococcus, Lactobacillus, Fusobacterium, Veillonella, Neisseria, Corynebacterium</i>
Tratto respiratorio	<i>Staphylococcus, Corynebacterium, Streptococcus, Neisseria</i>
Tratto gastrointestinale	<i>Streptococcus, Staphylococcus, Lactobacillus, Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Ruminococcus, Clostridium, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Enterococcus</i>
Tratto genitourinario	<i>Escherichia, Klebsiella, Proteus, Neisseria, Lactobacillus, Corynebacterium, Staphylococcus, Prevotella, Clostridium, Peptostreptococcus</i>

# Dimensioni della cellula batterica

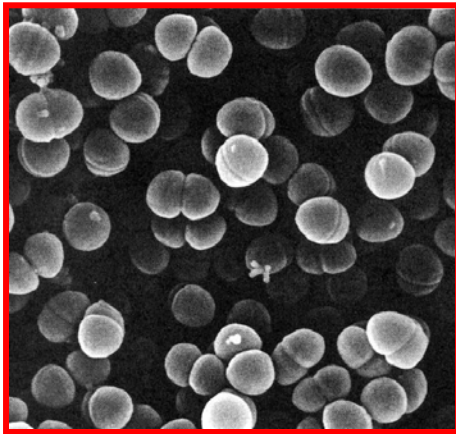


(a)

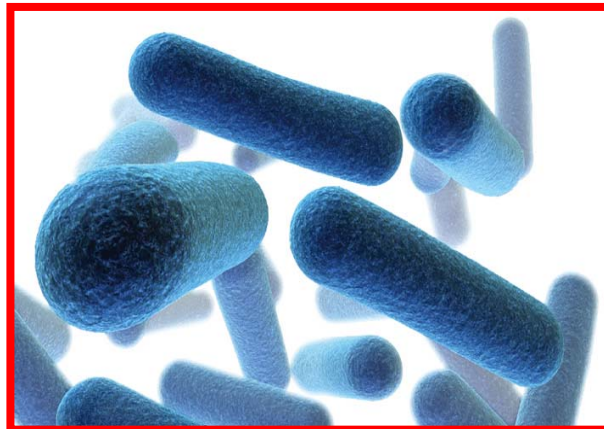


# Classificazione dei batteri su base morfologica

- **cocchi (sferici)**
- **bacilli (bastoncellari)**
- **spirilli (spiraliformi)**
- **vibrioni (a forma di virgola)**



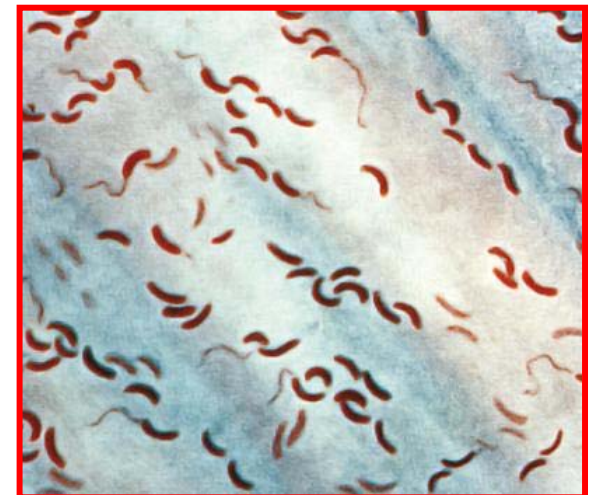
cocchi



bacilli

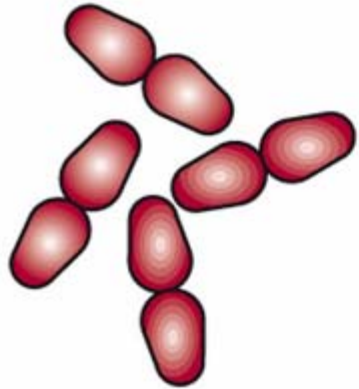


spirilli

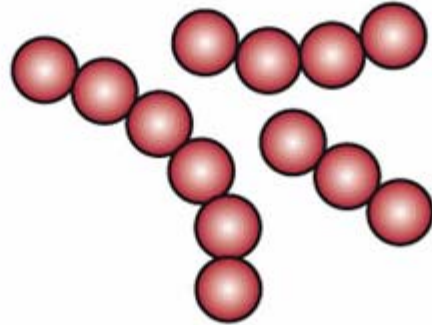


vibrioni

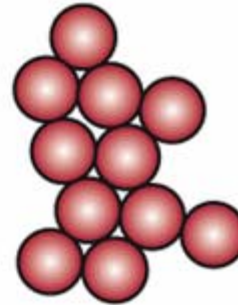
## Batteri sferici (cocchi)



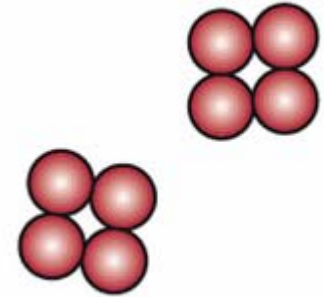
diplococchi



streptococchi



stafilococchi

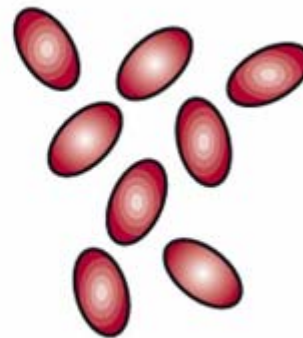


sarcine

## Batteri a bastoncino (bacilli)

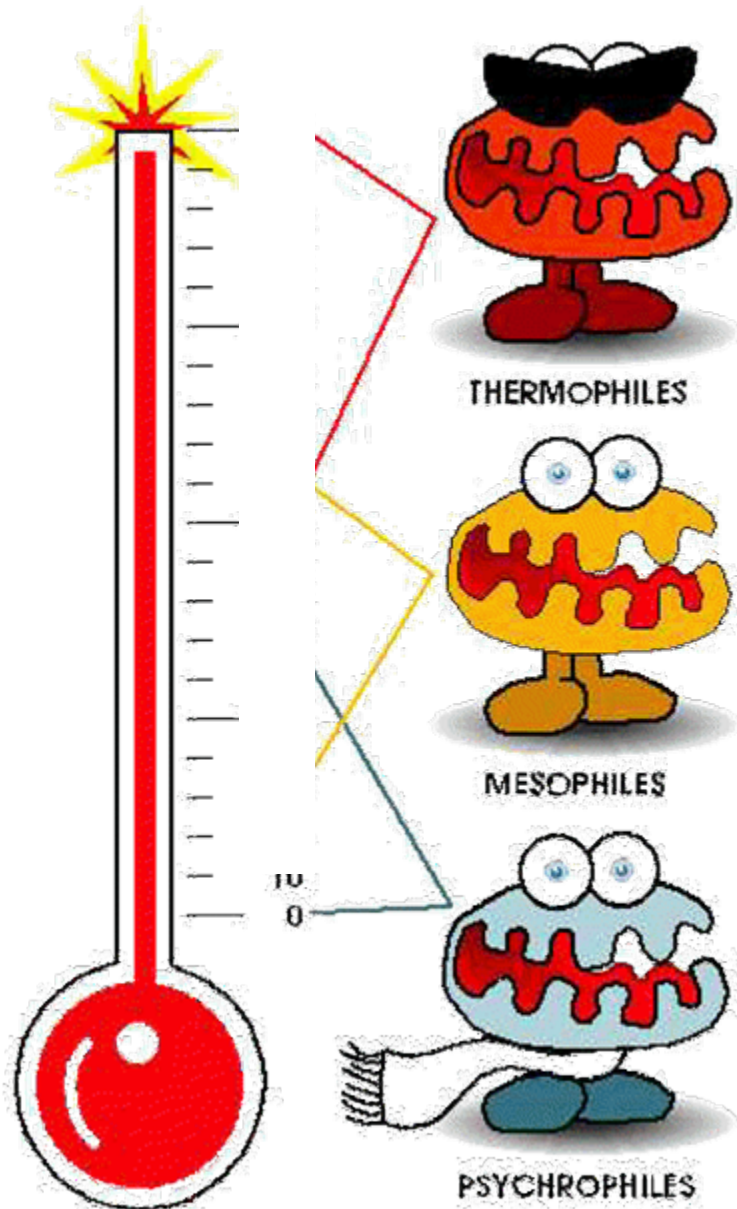


Bacilli



coccobacilli

# Classificazione dei batteri sulla base della temperatura di crescita



**Batteri termofili:** crescono ad alte temperature (47-70°C, temp. ottimale: 50-55°C)

**Batteri mesofili:** crescono a temperature intermedie (20-45°C, temp. ottimale: 30-37°C)

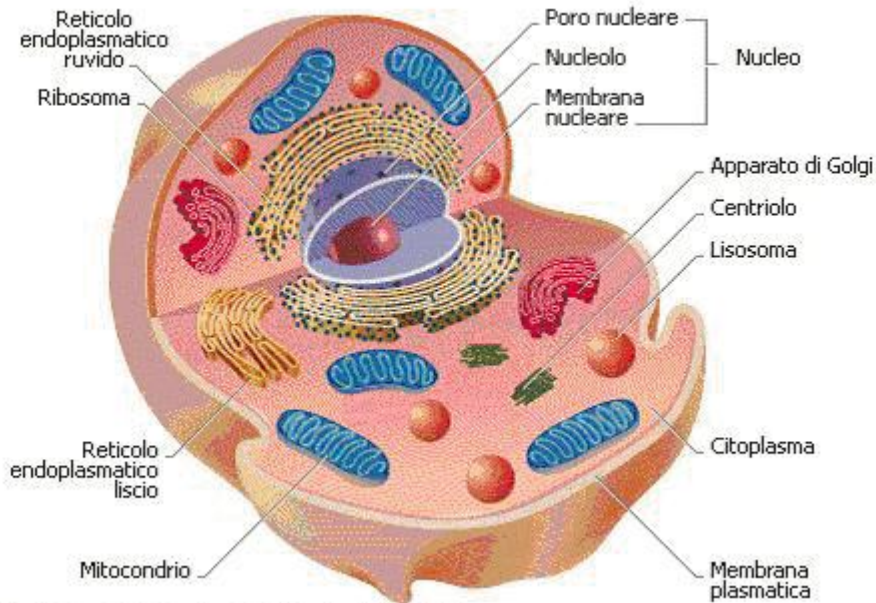
**Batteri psicrofili:** crescono a basse temperature (0-25°C temp. ottimale: 20-25°C)

# Classificazione dei batteri sulla base della respirazione

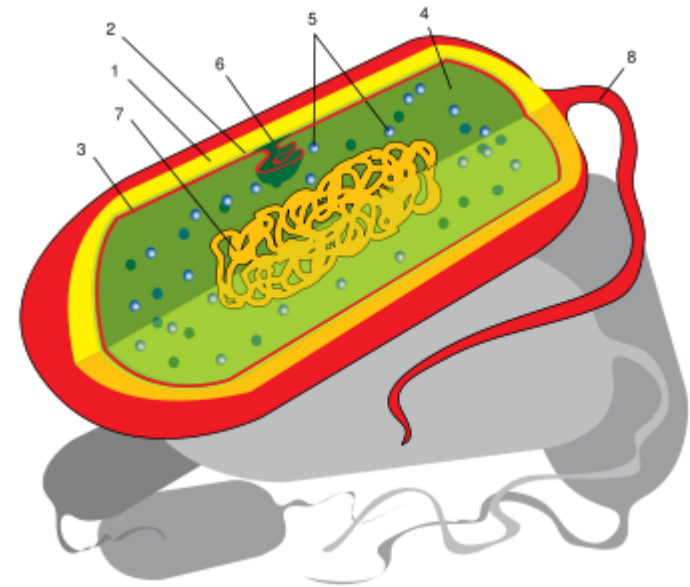
- Batteri aerobi: utilizzano l'ossigeno
- Batteri anaerobi: non utilizzano l'ossigeno
- Batteri aerobi facoltativi: possono vivere anche in assenza di ossigeno, ma lo preferiscono
- Batteri microaerofili: crescono molto più velocemente in presenza di concentrazioni molto basse di O<sub>2</sub> (circa 2-18%) .

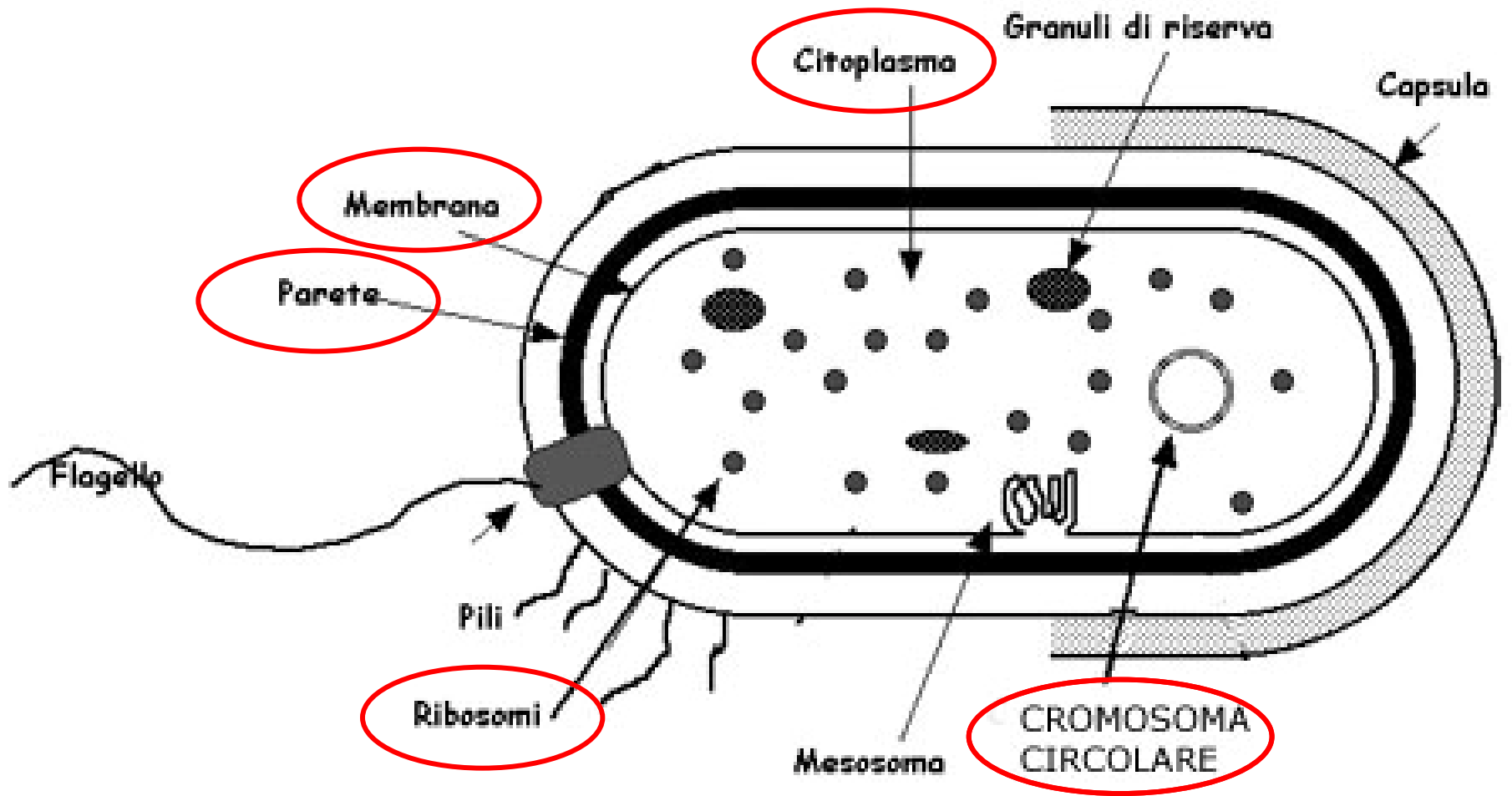
# Differenze eucarioti-procarioti

Cellula eucariote



Cellula procariote



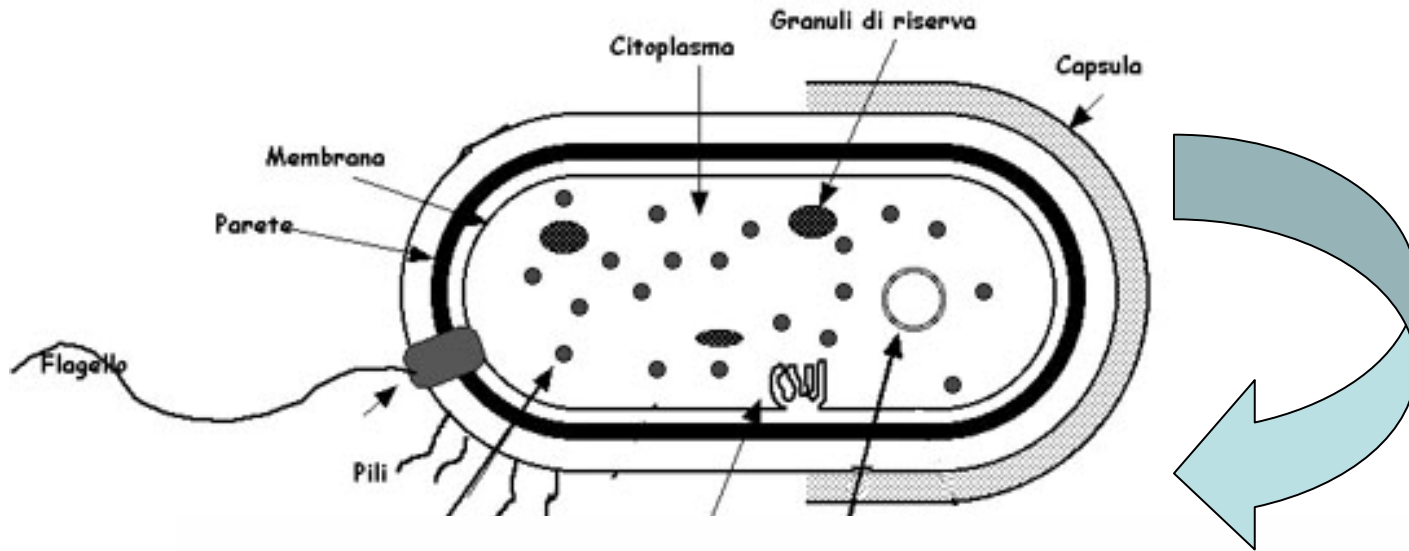


# CITOPLASMA

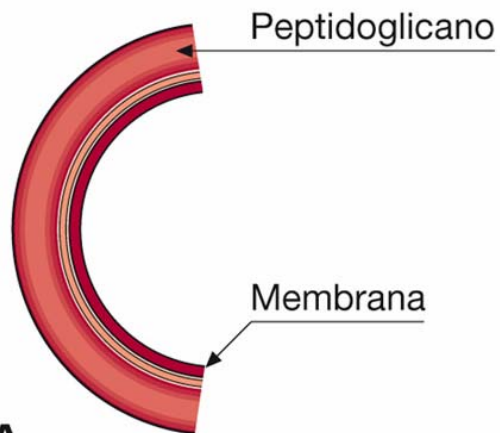
- Il citosol della cellula batterica è un gel colloidale che contiene l'80% di acqua
- È molto meno complesso rispetto a quello della cellula eucariote
- Contiene:
  - NUCLEOIDE
  - RIBOSOMI

# PARETE BATTERICA

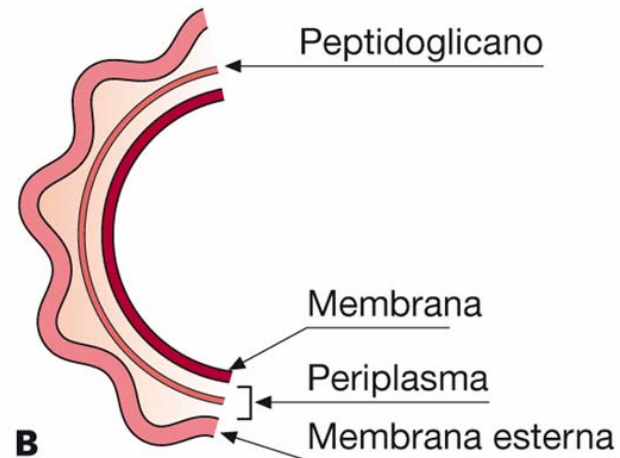
racchiude in un contenitore rigido la cellula batterica e la protegge dalla lisi osmotica



## Gram-positivi



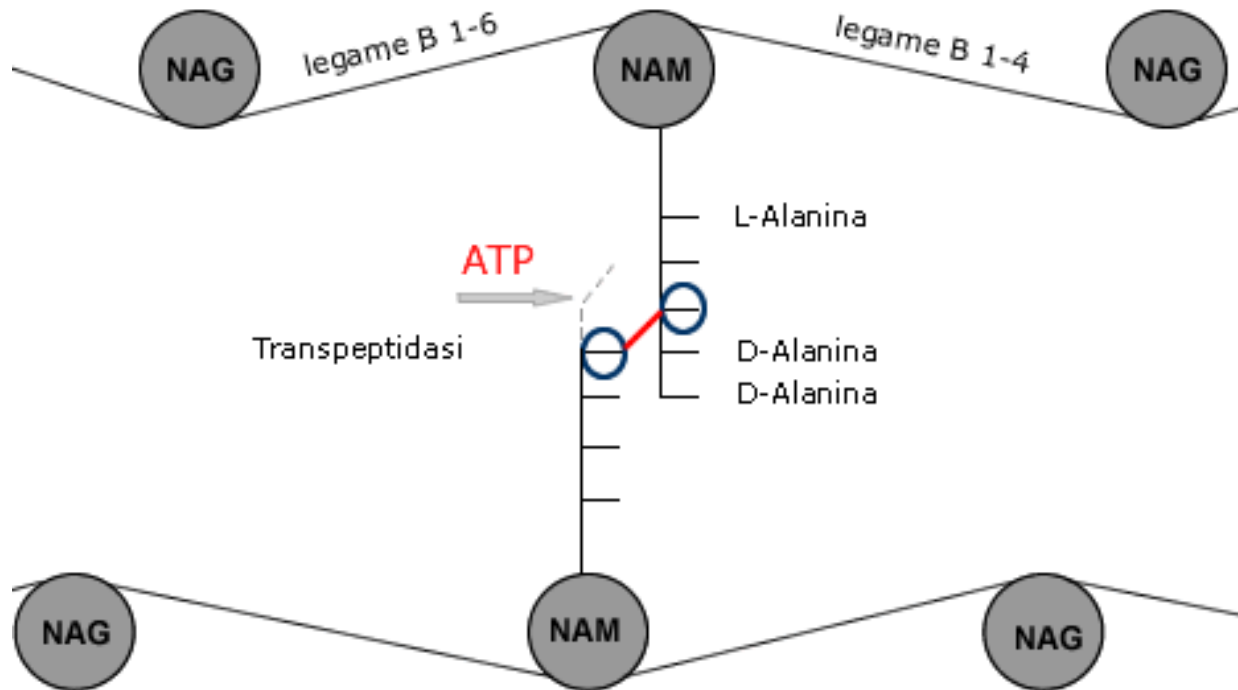
## Gram-negativi





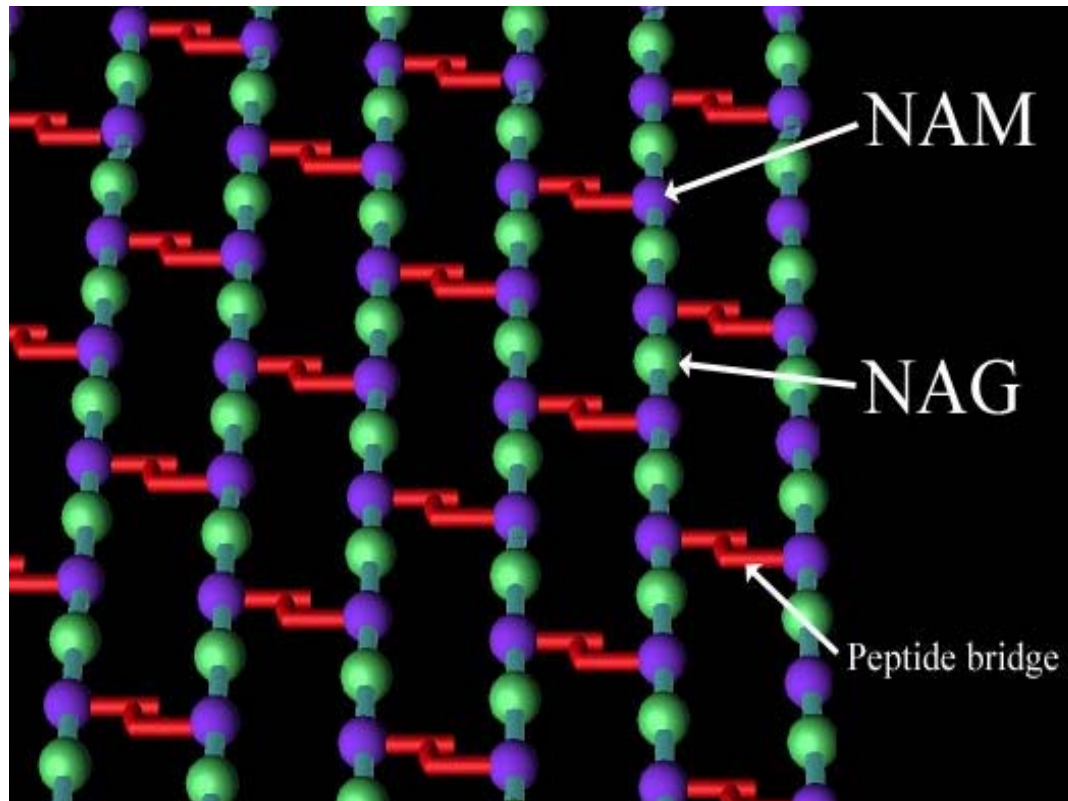
# PEPTIDOGLICANI (1)

Il costituente principale della parte batterica è un polimero chiamato **peptidoglicano**. I due monomeri che lo costituiscono sono amminozuccheri, chiamati N-acetilglucosammina (NAG) e acido N-acetilmuramico (NAM), uniti tra loro mediante legami glicosidici beta 1-4 e beta 1-6. Ad ogni molecola di acido N-acetilmuramico sono legati 5 amminoacidi, di cui il 1° è la L-alanina, mentre gli ultimi due sono costituiti da D-alanina.



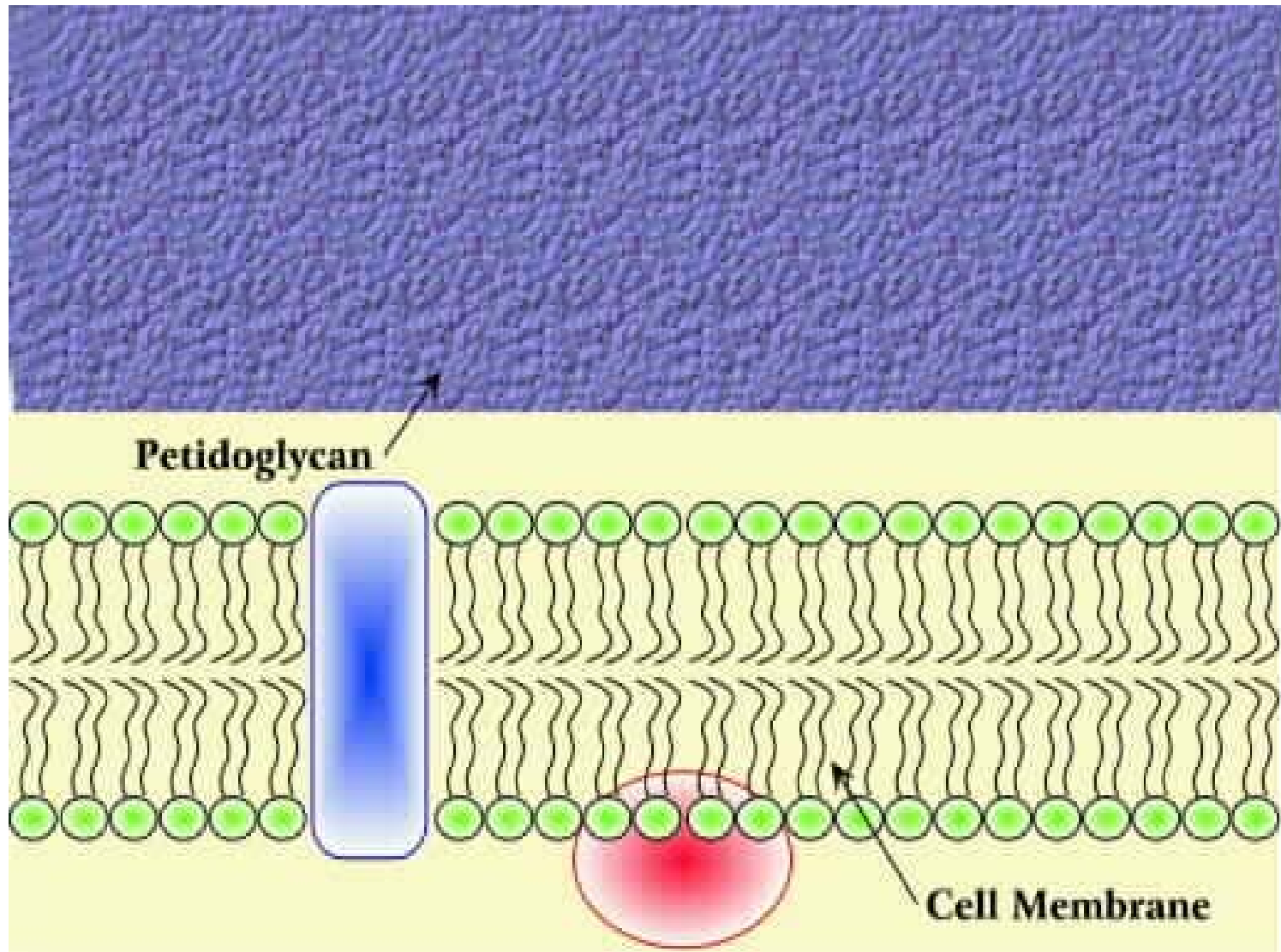
## PEPTIDOGLICANI (2)

Tanti monomeri NAG e NAM danno quindi origine ad una molecola di peptidoglicano, e più molecole di peptidoglicano si legano tra loro per formare la parete batterica. Tale associazione è garantita dall'azione di un enzima, chiamato TRANSPEPTIDASI, che dà origine ad un legame peptidico tra il terzo amminoacido di una catena ed il quarto della catena parallela.



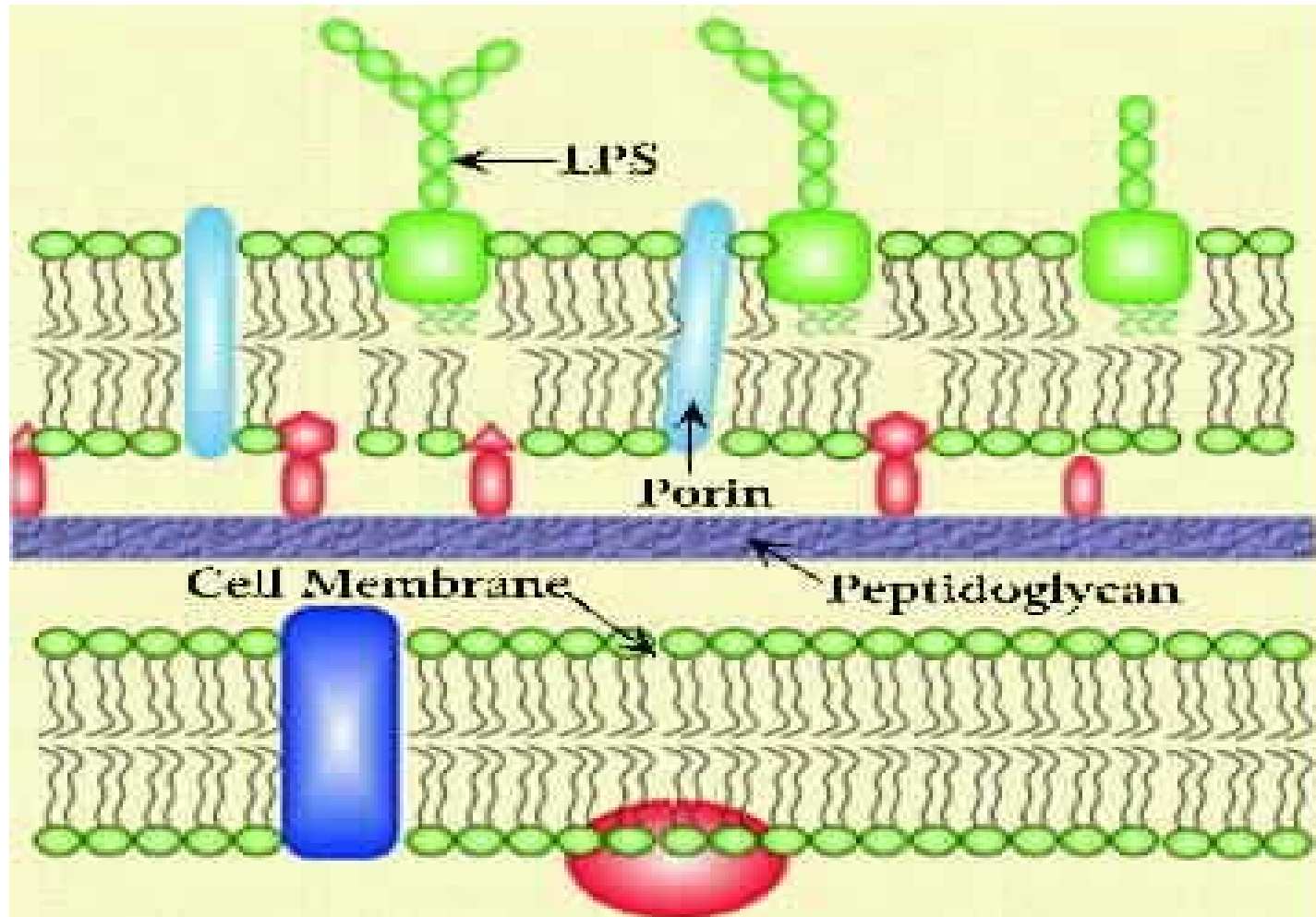
# BATTERI GRAM +

PARETE COSTITUITA DA UNO STRATO SPESSO E OMOGENEO DI PEPTIDOGLICANI



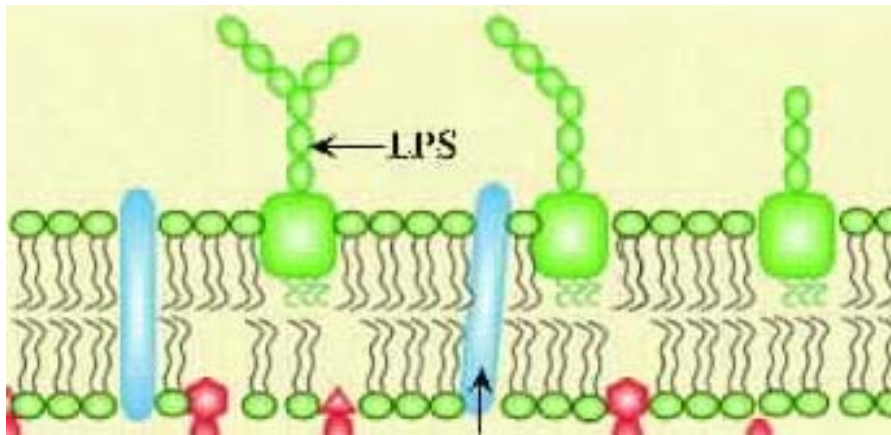
# BATTERI GRAM -

LA PARETE E' COSTITUITA DA UNO STRATO MOLTO SOTTILE DI PEPTIDOGLICANI E DA UNA MEMBRANA ESTERNA

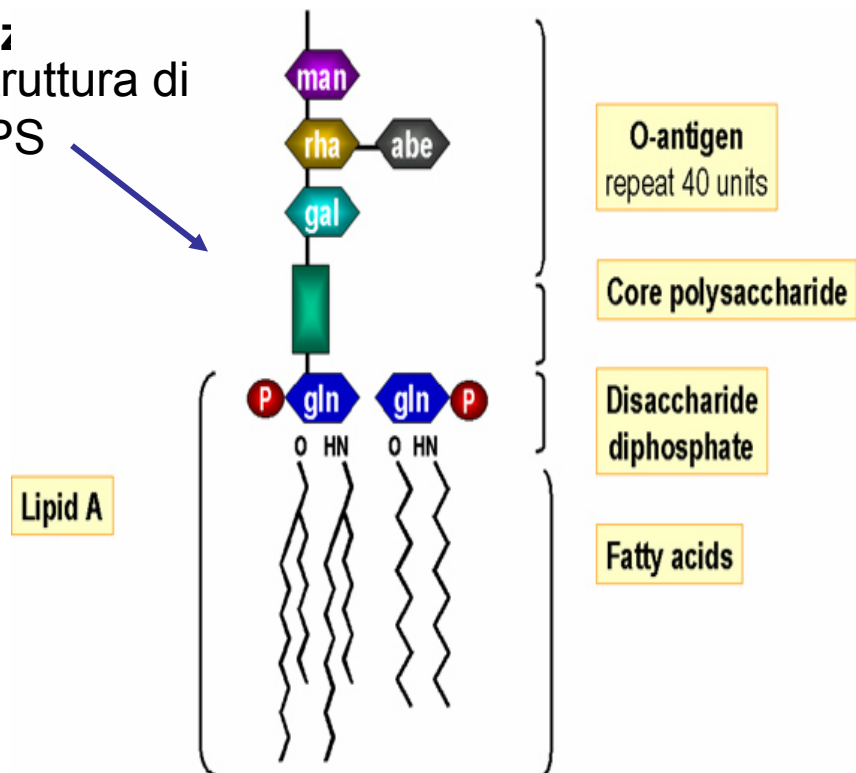


# MEMBRANA ESTERNA

- tipica ed esclusiva dei batteri GRAM -
- è costituita da proteine, fosfolipidi e lipopolisaccaridi. Essa è formata da due foglietti, di cui:
  - il più interno è di **natura fosfolipidica**
- l'esterno è arricchito di una molecola liposaccaridica ripetuta, il cosiddetto **LPS** (o lipopolisaccaride) **E' presente solo nei batteri gram negativi:**
- **è l'ENDOTOSSINA, fattore di virulenza patogena dei gram negativi**



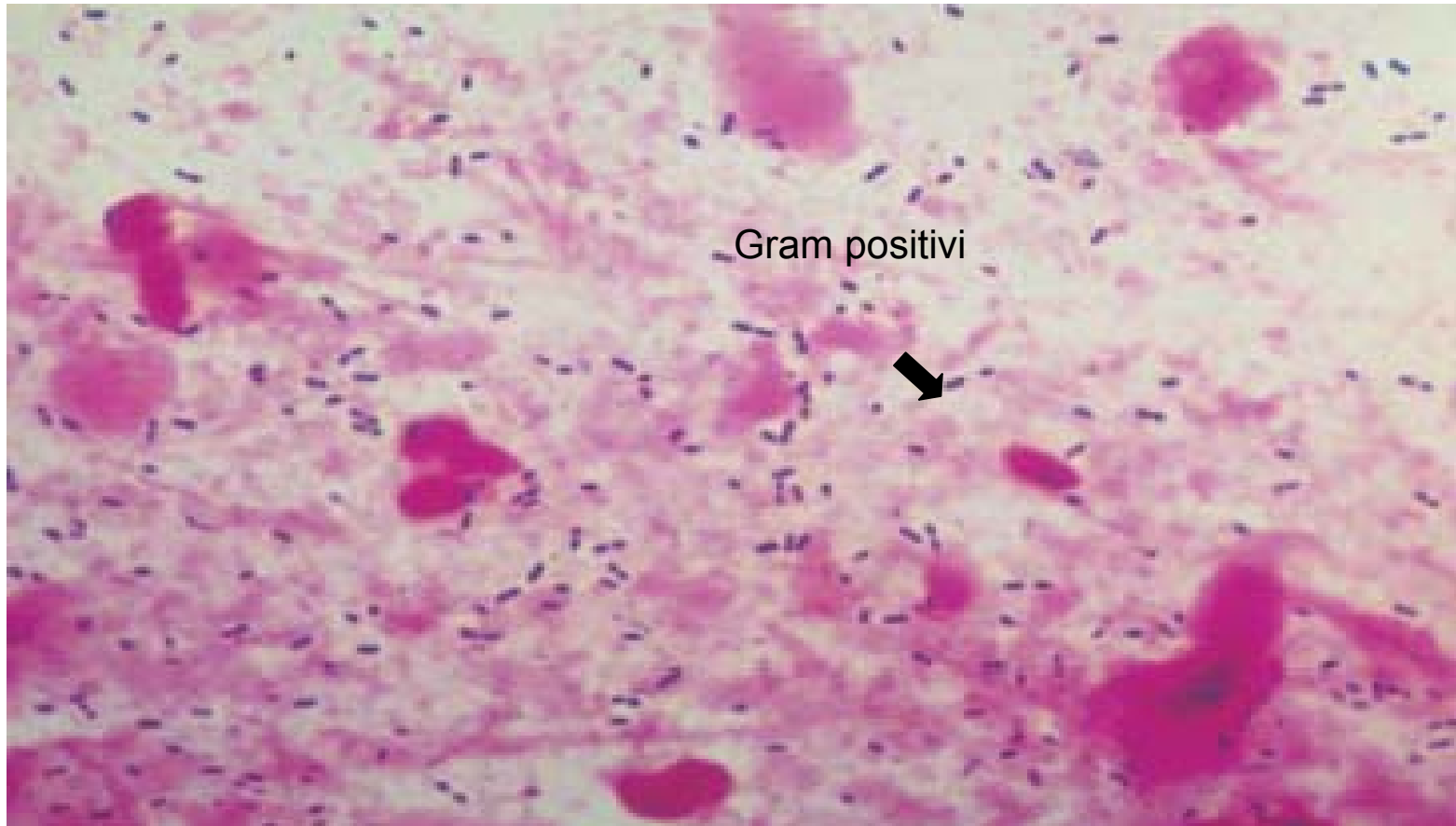
Struttura di LPS



Lipid A

Structure of Lipopolysaccharide

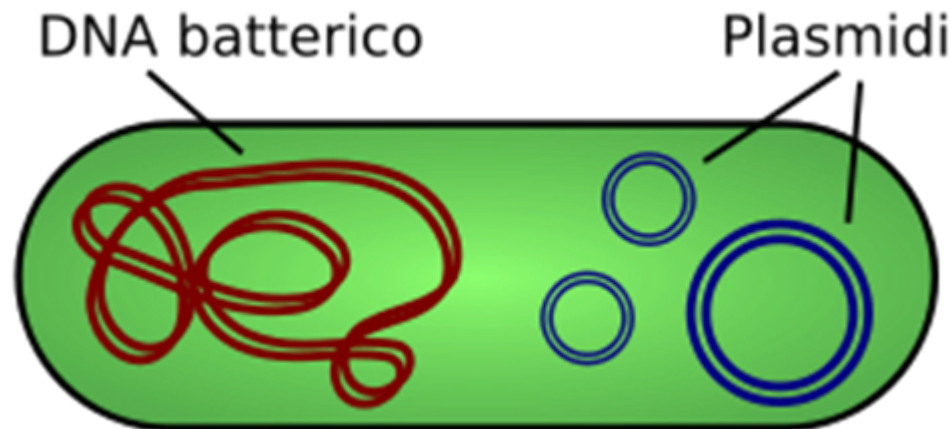
# COLORAZIONE DI GRAM



Colorazione di gram di un preparato cellulare

# Plasmidi

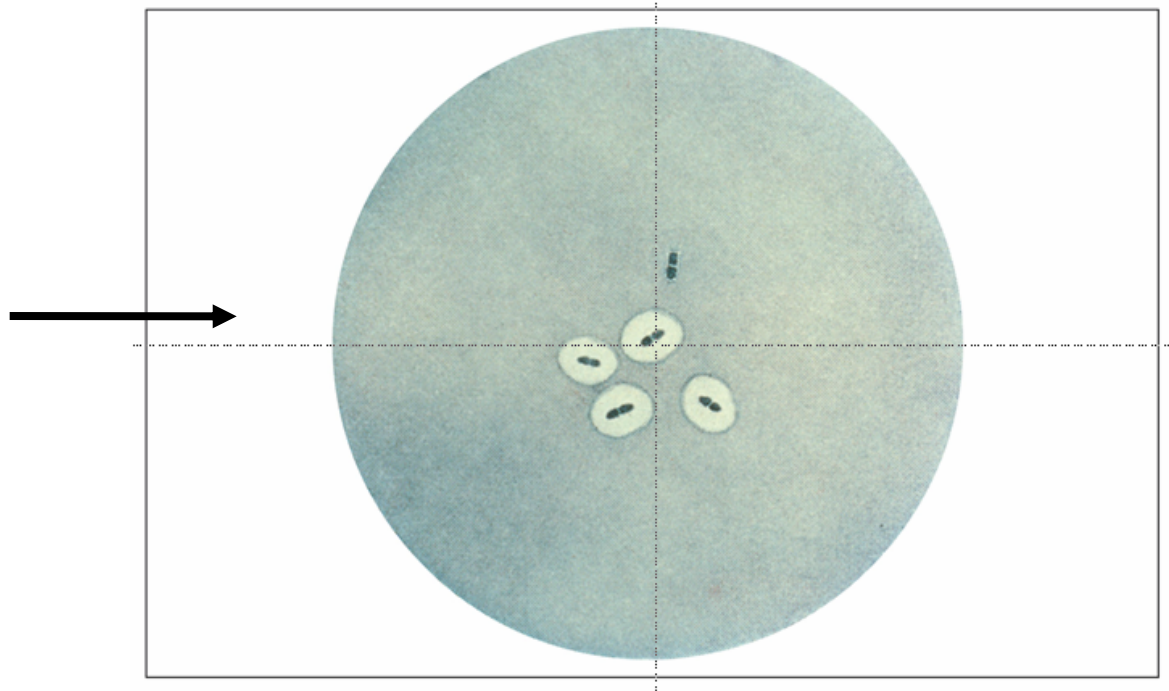
- Molecole di DNA circolare bicatenario, indipendenti dal cromosoma batterico, si trovano nel citosol
- Geni non essenziali, ma utili; conferiscono vantaggi alla cellula batterica
- Possono codificare per fattori di virulenza (TOSSINE), o fattori di resistenza ad antibiotici
- Replicazione autonoma
- Una o più copie



# Capsula

- Molti batteri secernono polimeri polisaccaridici che si depositano esternamente alla parete formando un rivestimento esterno detto CAPSULA
- funzioni: **ADESIONE AI TESSUTI DELL'OSPITE, RESISTENZA ALLA FAGOCITOSI, PROPRIETA' ANTIGENICHE**

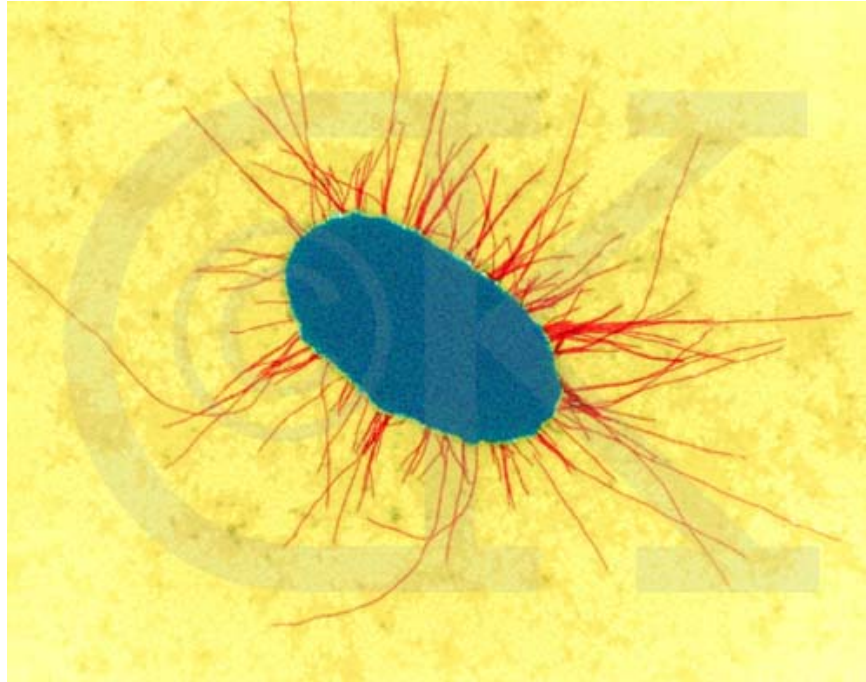
Identificazione di batteri capsulati tramite **inchiostro di china**: le particelle di carbone non riescono a penetrare nella capsula e quindi i batteri appariranno circondati da un alone chiaro





# Pili (fimbriae)

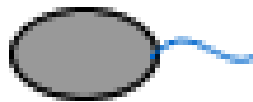
- Appendici proteiche rigide costituite da subunità di PILINA:



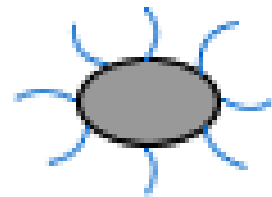
- **Pili comuni:** funzione adesiva, per colonizzare le mucose
- **Pili sessuali:** mediano l'adesione fra cellule batteriche durante il processo di coniugazione, per il trasferimento del fattore F

# Flagelli

- **Organelli locomotori** per il movimento attivo della cellula batterica (es: risposta a nutrienti o a sostanze tossiche)
- Formati da subunità della proteina **flagellina**



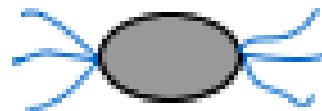
MONOTRICHICI



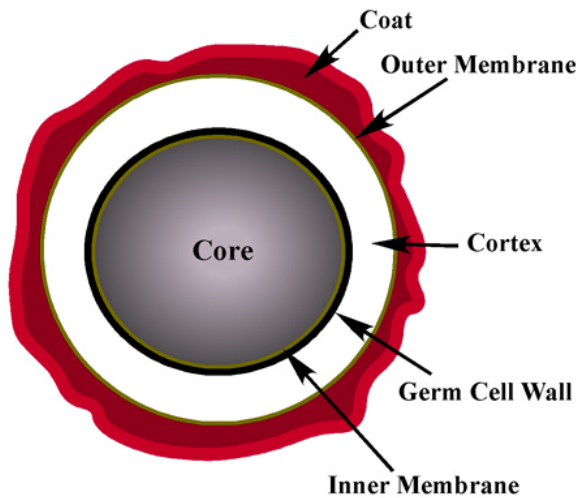
PERITRICHICI



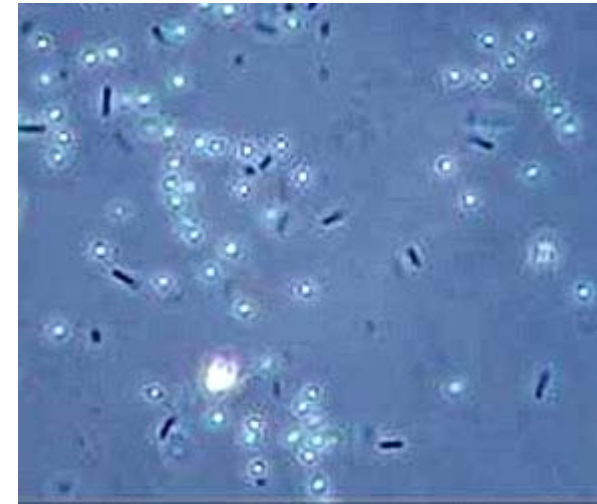
LOFOTRICHICI



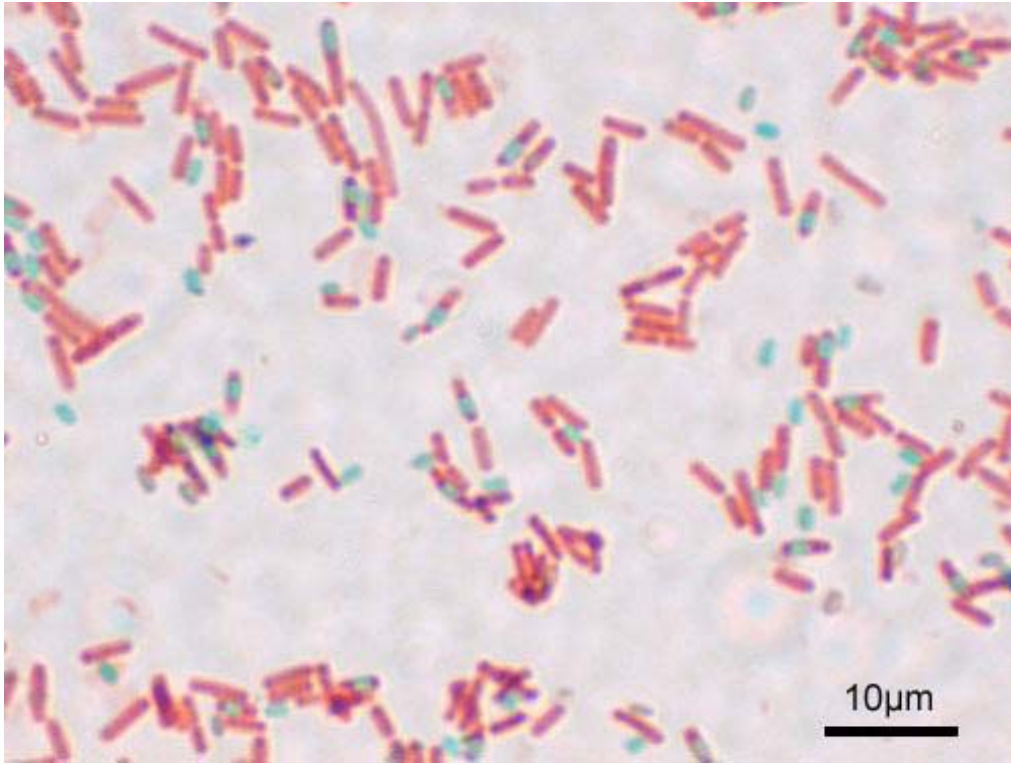
ANFITRICHICI



# LE SPORE

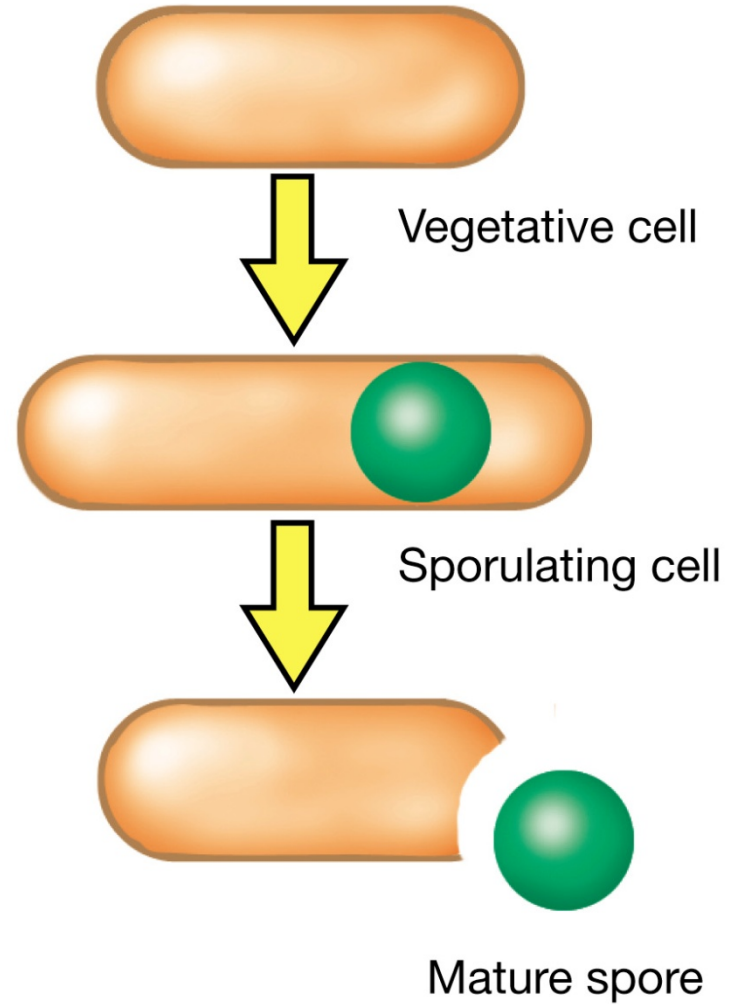


- SPORA BATTERICA O ENDOSPORA: FORMA DI DIFFERENZIAMENTO CELLULARE, SI ORIGINA IN AMBIENTE DI CRESCITA SFAVOREVOLE
- SCOPO: FAVORIRE LA SOPRAVVIVENZA IN AMBIENTI SCARSAMENTE DOTATI DI ACQUA E NUTRIENTI
- PREROGATIVA DEI **BACILLI GRAM+** (CARATTERISTICHE DEI GENERI BACILLUS E CLOSTRIDIUM)



**Bacillus subtilis:**

- forma vegetativa (rosso)
- Spore (verde)



# BATTERI GRAM + :

## 1. STAFILOCOCCI:

### CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE E METABOLICHE:

- Cocchi Gram +
- Asporigeni
- Immobili
- Aerobi e anaerobi facoltativi

### CARATTERISTICHE CULTURALI:

Crescono bene nei comuni terreni di coltura e mostrano una notevole resistenza a concentrazioni elevate di NaCl (**alofili**) in grado di inibire invece la crescita di altri generi batterici.

# CLASSIFICAZIONE DEGLI STAFILOCOCCI :

Nell'uomo sono state isolate numerose specie di Stafilococchi e distinti in **2 GRUPPI** in base alla capacità di produrre l'enzima **COAGULASI**:

## **1) COAGULASI NEGATIVI:**

**S. Epidermidis** : vive allo stato saprofita a livello di cute e mucose (es. uretra) e del tratto respiratorio ed intestinale per cui generalmente non causa patologie.

Nei soggetti immunodepressi però anche questo ceppo può causare infezioni relativamente gravi (cistiti o endocarditi nei portatori di lesioni valvolari o in seguito ad intervento a cuore aperto).

## 1) COAGULASI POSITIVI:

**S. aureus:** maggior patogeno per l'uomo, presente a livello cutaneo e del nasofaringe, è frequente lo stato di portatore asintomatico.

### FATTORI DI PATOGENICITA :

- **Glicocalice:** strato mucoso polisaccaridico situato all'esterno della parete cellulare e dotato di potere antifagocitario. Permette al batterio di aderire ai tessuti dell'ospite ed ai materiali protesici o artificiali (valvole cardiache, cateteri vascolari, ecc.).
- **Antigene A:** contenuto nella parete cellulare, si lega alla porzione Fc delle IgG esplicando un'azione antifagocitaria ed anticomplementare.

## A. ESOTOSSINE:

- **Emolisine ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ):** hanno attività emolitica sui GR.
- **Enterotossina:** elaborata da circa il 50% dei ceppi di S. Aureus e prodotta in alimenti contaminati (creme, latticini, gelati, ecc.), è causa di insorgenza di intossicazioni alimentari. Antigenicamente si distinguono 6 tipi di enterotossine (A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E) tutte resistenti all'azione di numerosi enzimi proteolitici (tripsina, papaina, ecc.) e mantengono inalterata la loro attività biologica dopo esposizione a temperature anche molto elevate (fino a 100°C per 30 min.). I principali sintomi dell'intossicazione sono vomito e diarrea che insorgono da 1 a 6 h dopo l'ingestione di cibo contenente l'enterotossina.
- **Tossine pirogene:** simili alla tossina eritrogenica prodotta dalli S. pyogenes, causano manifestazioni simili a quelle osservate nella **sindrome da shock tossico** (febbre elevata, vomito, arrossamento cutaneo, vertigini, dolori muscolari, ecc.).



## A. ESOENZIMI:

- **Coagulasi:** proteina con attività enzimatica che in combinazione con il **CRF** (coagulase reaction factor) coagula il plasma. Tale enzima provoca il deposito di uno strato protettivo di fibrina intorno alla cellula batterica ostacolando la fagocitosi o la sua distruzione all'interno dei fagociti. Sinonimo di **potenziale patogeno invasivo**.
- **Leucocidina:** ha la proprietà di distruggere i GB favorendo così la capacità invasiva dei ceppi che la producono.

## MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE:

- **Infezioni cutanee:** foruncoli, impetigine, infezioni di ferite e ustioni.
- **Polmonite**
- **Ostiomielite**
- **Infezioni del tratto urinario**
- **Batteriemie e sepsi**
- **Intossicazioni alimentari**

# **STREPTOCOCCHI:**

## **CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE E METABOLICHE:**

- **Cocchi Gram +**
- **Asporigeni**
- **Immobili**
- **Capsulati**
- **Aerobi facoltativi**

## **CARATTERISTICHE CULTURALI:**

Crescono bene su terreni di coltura arricchiti di liquidi organici (sangue o siero).

# CLASSIFICAZIONE DEGLI STREPTOCOCCI :

Vengono classificati in **3 gruppi** per il loro comportamento in Agar Sanguineo:

**1)Alfa - emolitici** (S. viridanti): le colonie appaiono circondate da un alone a contorni sfumati di colore verdastro.

**2)Beta - emolitici** (S. emolitici): le colonie appaiono circondate da un alone trasparente a contorni netti in corrispondenza del quale c'è emolisi completa.

**3)Gamma - emolitici:** non producono emolisi.  
Secondo la classificazione di Lancefield vengono classificati in **20 gruppi** sulla base del tipo di Ag del polisaccaride C della parete cellulare (da A ad H, da K a M e da O a V).

# STREPTOCOCCO PYOGENES:

Rappresenta lo Streptococco patogeno più importante per l'uomo, è uno S. **beta – emolitico di gruppo A**.

## FATTORI DI PATOGENICITA :

### ESOTOSSINE:

- **Emolisine (Streptolisine S e O)**: entrambe in grado di lisare i GR.
- **Tossina eritrogenica**: è responsabile della comparsa dell'esantema della scarlattina.

### ESOENZIMI:

- **Streptochinasi (fibrinolisin)**: responsabile della lisi dei coaguli di fibrina facilitando così la diffusione dell'infezione.
- **laluronidasi**: scinde l'acido ialuronico, un importante componente del tessuto connettivale, favorendo la diffusione dei microrganismi.

## MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE:

- **Angina streptococcica acuta:** in genere, soprattutto nei pazienti in età pediatrica, si tratta di una rinofaringite con tonsillite e febbre elevata. Nei casi in cui lo stipo batterico infettante è in grado di produrre la tossina eritrogenica si può associare un caratteristico esantema cutaneo (scarlattina). All'angina e alla scarlattina possono seguire complicanze infettive (otiti, polmonite, ascessi peritonsillari, meningiti, endocarditi, ecc.).
- **Infezioni cutanee:** Ad es. Impetigine, caratterizzata da piccoli foruncoli con arrossamento.
- **Sindrome da shock tossico:** simile a quella causata dagli Stafilococchi.
- **Febbre reumatica, glomerulonefrite acuta:** si tratta di sequele non suppurative che in genere compaiono a distanza di 1-3 settimane dalle manifestazioni infiammatorie acute. Non essendo correlate alla presenza di un focolaio attivo d'infezione, si ritiene che alla base di tali quadri clinici ci sia una reazione di tipo autoimmune innescata dall'intensa risposta immunitaria (anticorpale) nei confronti di alcuni Ag streptococcici.

# STREPTOCOCCO PNEUMONIAE (PNEUMOCOCCO):

È uno S. **alfa – emolitico**, diplococco Gram +

## FATTORI DI PATOGENICITA :

- **Capsula**: dotata di alto potere antifagocitario.
- **Pneumolisina** (simile alla Streptolisina): determina emolisi dei GR.
- **Ialuronidasi**

## MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE:

Agente patogeno della **Polmonite lobare** cui può seguire **otite, batteriemia, endocardite, meningite.**

# MICOBATTERI:

**Diffusi ubiquitariamente nell'ambiente a causa della loro resistenza**

all'essiccamento ed ai disinfettanti (eccetto formaldeide, fenolo e Iodio)

## **CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE E METABOLICHE:**

- **Bacilli Gram +**
- **Asporigeni**
- **Immobili**
- **Acapsulati**
- **Aerobi obbligati**



## **CARATTERISTICA DELL'ALCOL – ACIDO RESISTENZA:**

Conferita loro dalla particolare ricchezza di lipidi nella parete cellulare.

Caratteristica tintoriale che consiste nella capacità, dopo colorazione con **Carbolfuxina**, di mantenere la colorazione rossa anche se sottoposti a trattamenti decoloranti molto energici (acido cloridrico al 3% in alcool etilico).

Tale proprietà viene sfruttata per identificare i Micobatteri impiegando il metodo di colorazione di **Ziehl-Neelsen** con il quale i Micobatteri sono facilmente apprezzabili come bacilli rossi in campo blu.

## **CARATTERISTICHE COLTURALI:**

I Micobatteri hanno esigenze nutritive e lenta crescita (circa 40 gg). Il terreno su cui avviene il loro isolamento è il **Lowenstein – Jensen** (asparagina, uovo, glicerolo e verde malachite che inibisce la crescita della flora batterica concomitante) sul quale le colonie appaiono di color avorio e a forma di cavolfiore messe in evidenza dal verde malachite.

# BATTERI GRAM - :

## NEISSERIE:

### CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE E METABOLICHE:

- **Diplococchi Gram** – (le singole cellule hanno l'aspetto caratteristico a “**chicco di caffè**” in sede intraleucocitaria)
- **Asporigeni**
- **Capsulati**
- **Immobili**
- **Aerobi o anaerobi facoltativi**

## CLASSIFICAZIONE DELLE NEISSERIE :

Distinte in apatogene e patogene. Le Neisserie patogene per l'uomo sono la **N. Gonorrhoeae** e **N. meningitidis**.

# N. gonorrhoeae:

**Caratteristiche:** agente eziologico della malattia a trasmissione sessuale più frequente (**GONORREA**). Batterio esclusivo della specie umana in cui si localizza a livello genitale.

## MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE:

- Nell'uomo la più comune manifestazione clinica della Gonorrea è un'**uretrite acuta** caratterizzata da minzione dolorosa e secrezione purulenta. Se non trattata può diffondere alla prostata e alle vescicole seminali. È sempre sintomatica.
- Nella donna il gonococco si localizza primitivamente a livello delle ghiandole della cervice uterina e delle ghiandole di Bartolini. Successivamente si ha l'interessamento uretrale che comporta la produzione a volte di scarsa secrezione purulenta, la flogosi può estendersi, se non curata, all'endometrio e alle tube uterine portando all'infertilità. Nella donna è quasi sempre asintomatica e per questo spesso passa inosservata.

## **N. meningitidis:**

**Caratteristiche:** agente eziologico della meningite cerebrospinale (infezione purulenta delle leptomeningi) che si accompagna talvolta a lesioni infiammatorie dell'encefalo e del midollo spinale.

**Sintomi e segni clinici** sono: rigidità nucale, cefalea, febbre, nausea, vomito. L'evoluzione è rapida e talora infausta. L'infezione si contrae per via inalatoria, il meningococco si localizza nel rinofaringe per poi diffondere, attraverso il torrente ematico, alle meningi e al SNC. La sorgente d'infezione spesso è rappresentata da portatori sani che ospitano l'agente nel rinofaringe senza presentare sintomi della malattia.

# HAEMOPHILUS:

## CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE E METABOLICHE:

- **Coccobacilli Gram -**
- **Immobili**
- **Capsulati**
- **Asporigeni**
- **Aerobi facoltativi**

## CARATTERISTICHE COLTURALI:

Per la crescita necessitano di terreni arricchiti con F. V  
E X della coagulazione (**Agar cioccolato**).

## CLASSIFICAZIONE DEGLI HAEMOPHILUS:

Ne esistono circa 20 specie, alcune fanno parte della flora residente di mucose, mentre altre sono patogene per l'uomo. La specie più importante per la patologia umana è l'**Haemophilus influenzae**.

## MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE:

Agente eziologico di **rinofaringiti** e **sinusiti**, la flogosi spesso resta localizzata alle vie aeree superiori ma a volte, soprattutto in bambini e anziani, segue **polmonite**. È agente eziologico anche di **otiti** e, nei bambini in età compresa tra 6 mesi ed 1 anno, può determinare **meningiti** molto gravi.

# ENTEROBATTERI:

## CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE E METABOLICHE:

- **Bacilli Gram –**
- **Mobili o Immobili (Shigella, Klebsiella, Yersinia)**
- **Asporigeni**
- **Capsulati**
- **Provvisti di pili**
- **Aerobi e anaerobi facoltativi**



# CLASSIFICAZIONE DEGLI ENTEROBATTERI:

Divisi in **5 gruppi** in base alle proprietà metaboliche

- **Escherichiae**
- **Klebsiellae**
- **Proteae**
- **Yersiniae**
- **Erwiniae** (non patogene per l'uomo)

Hanno in comune:

- Crescita su particolari terreni
- Fermentano gli zuccheri e gli alcool
- Sono per la maggior parte commensali del nostro intestino
- Sono agenti patogeni di infezioni a carico dell'**apparato gastrointestinale** ma anche di infezioni del **tratto urinario** (*Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*) e di **infezioni polmonari** (*Klebsiella*).

## ALTRI BATTERI GRAM -

**Spirochete:** Gram -, forma elicoidale, molto mobili, anaerobi, ossigeno tolleranti e aerobici – comprendono alcune specie patogene quali *Treponema pallidum* (agente della sifilide), *Leptospira* (agente della leptospirosi) e *Borrelia burgdorferi* (agente del Lyme)

**Pseudomonas:** forma bastoncellare ricurva, a volte mobili, aerobi  
A volte utilizzano azoto come accettore finale di elettroni

Specie patogene: *P.aeruginosa* (apparato respiratorio e urinario)

**Legionella:** cellule bastoncellari mobili, aerobi, chemiorganotrofi (utilizzano solo aminoacidi)

**Brucella:** bacilli corti e cocchi, aerobi, in grado di ridurre il nitrato, chemiorganotrofi. Si conoscono 6 specie tutte parassite intracellulari ma tutte sensibili agli antibiotici

## **RICKETTSIE**

Batteri a forma coccica o bacillare, molto piccoli (0,3 – 0,5  $\mu\text{m}$  x 0,8 – 2,0  $\mu\text{m}$ ) Hanno un metabolismo molto ridotto (non hanno la glicolisi per cui prelevano acido succinico dai mitocondri) per cui sono parassiti obbligati, attaccando eritrociti e cellule endoteliali vascolari.

Vivono anche in Artropodi ematofagi (pulci, zecche, pidocchi, acari) che fungono da ospiti primari e da vettori, causando diversi tipi di tifo e febbri.

## **CLAMYDIA**

Cocchi Gram -, immobili, piccolissimi (0,2 – 1,5  $\mu\text{m}$ ), parassiti obbligati con un metabolismo molto ridotto tanto da essere considerati parassiti di energia perché assorbono ATP restituendo ADP alla cellula parassitata.

Si possono trasmettere per via aerea e provocano danni uretrali, intestinali, sinoviali, polmonari, placentari e fetali.

## **MICOPLASMI**

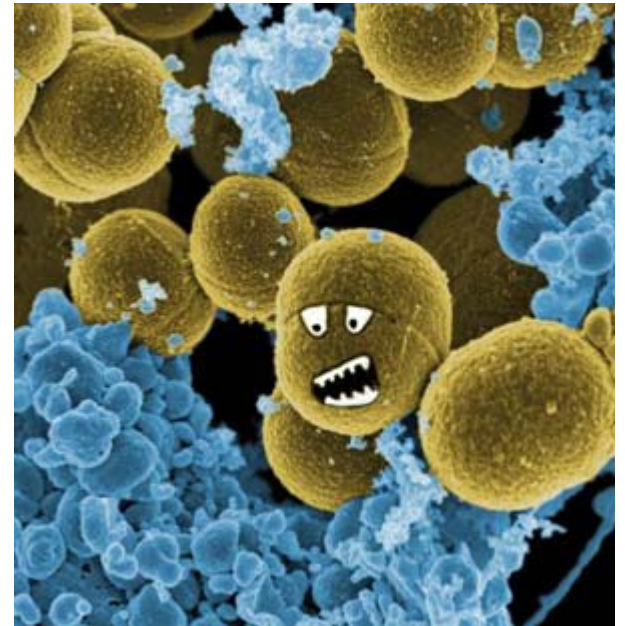
Piccoli batteri non dotati di parete cellulare. Richiedono terreni di coltura molto complessi perché sono microrganismi strettamente parassitari. Vivono su animali, vegetali e nel suolo.

# RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI

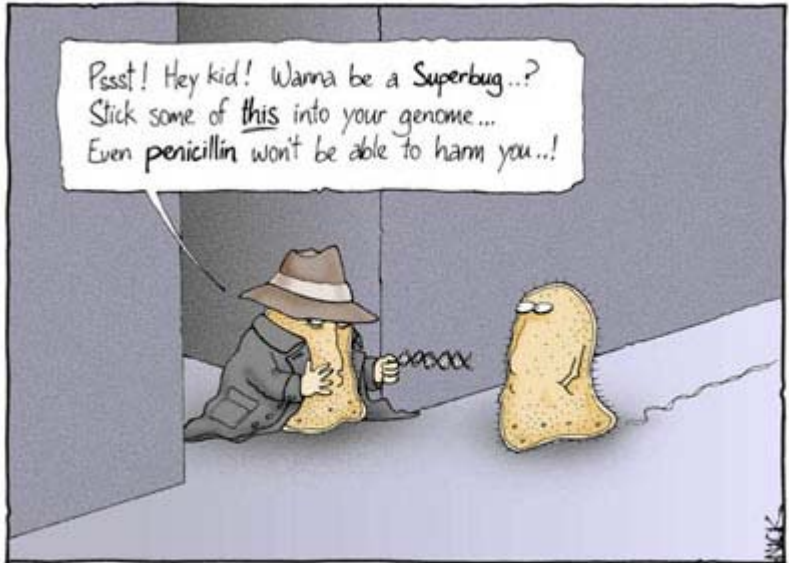
- La Resistenza acquisita agli antimicrobici è la risposta alla pressione selettiva generata da una terapia antimicrobica.



Verona 19-01-2013



- L'introduzione di un nuovo antibiotico...



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.



...è sempre stato seguito dalla comparsa di un microrganismo resistente...

*Psst! Ciao ragazzo.  
Vuoi diventare un Superbug? Metti un  
po' di **questo** nel tuo genoma...  
Neppure la penicillina potrà farti del  
male*



*Fu proprio dietro un angolo delle cucine dell'ospedale che  
Albert fu contattato per la prima volta da un membro della  
**Resistenza Antibiotica***

# Tipo di resistenza

- **RESISTENZA INTRINSECA**
  - Fenotipo di resistenza espresso da tutti i ceppi di una specie batterica
- **RESISTENZA ACQUISITA**
  - All'interno di una specie batterica naturalmente sensibile emergono alcuni ceppi resistenti

# Come?

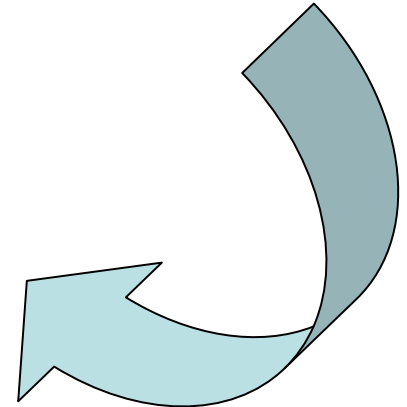
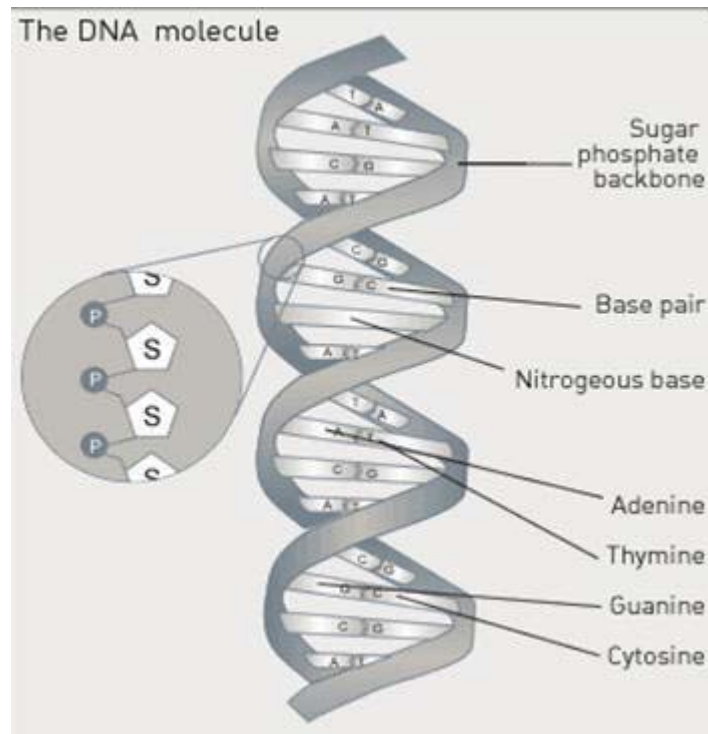
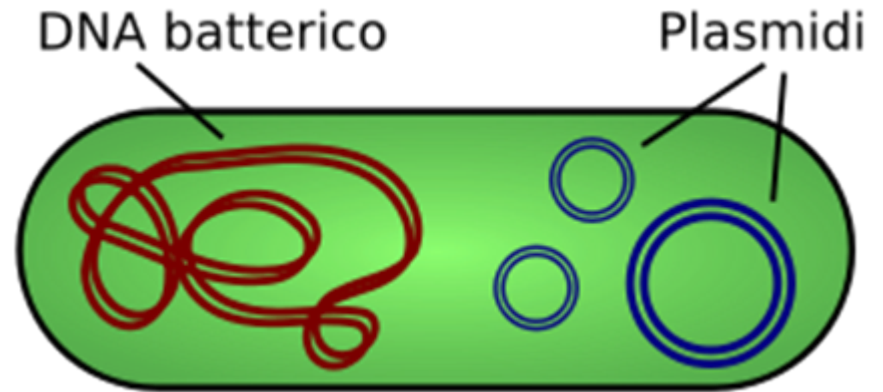


- **Mutazioni**
- Trasferimento orizzontale di geni
  - ***Horizontal Gene Transfer***: grande impatto sociale, prima modalità di acquisizione di tratti di virulenza e resistenza agli antibiotici
  - 3 meccanismi:
    - **trasformazione**
    - **trasduzione**
    - **coniugazione**



# GENOMA BATTERICO

1. cromosoma batterico
2. elementi accessori



# Genetica batterica: trasferimento genico orizzontale

- Trasformazione : l'uccisione di una cellula non distrugge il DNA che mantiene le sue proprietà, nel caso penetri in una nuova cellula batterica.
- Coniugazione : due cellule batteriche entrano in contatto tramite una struttura detta *sex pilus* che permette il trasferimento di materiale genetico (es.: plasmidi).
- Trasduzione (conversione fagica) : il trasferimento genetico è mediato da batteriofagi; sono virus capaci di infettare i batteri, può essere specializzata o generalizzata.

# TRASFORMAZIONE

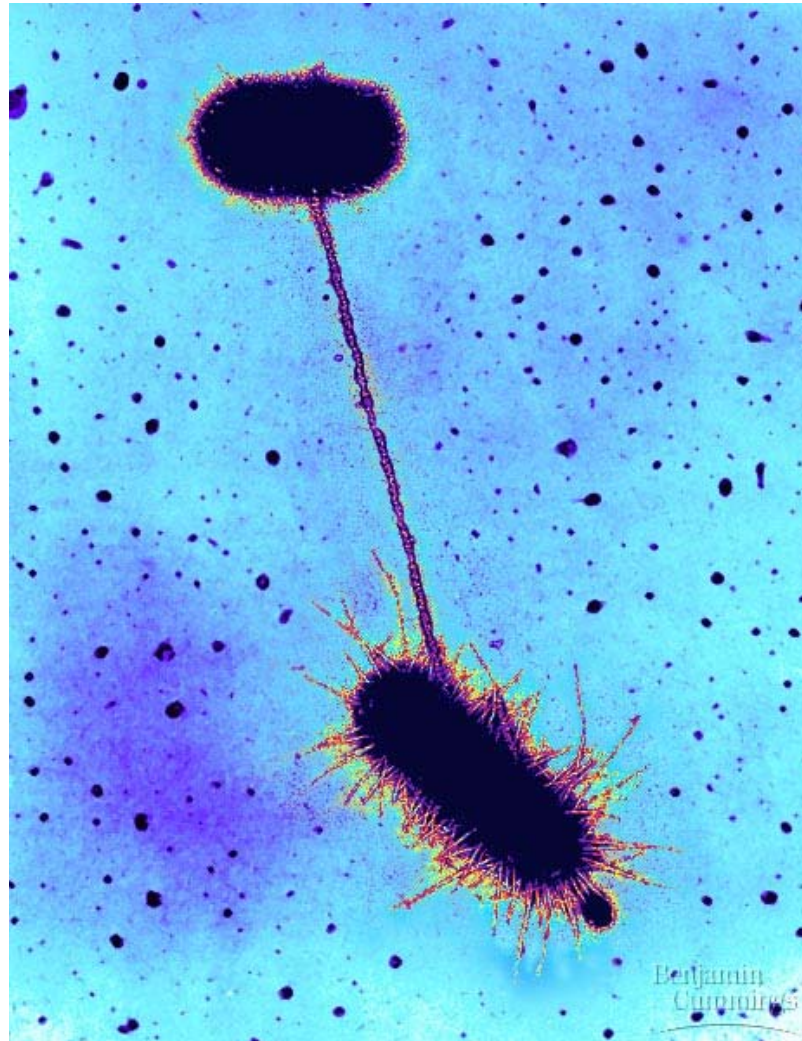
(b) Transformation



- Acquisizione di DNA libero rilasciato da altre cellule batteriche
- COMPETENZA: una condizione transitoria di una popolazione batterica, durante la quale le cellule hanno la capacita' di assumere DNA eterologo dall'esterno. Batteri competenti: sia Gram+ (Bacillus/Streptococcus) sia Gram- (Neisseria, Haemophilus) arar

# CONIUGAZIONE

La coniugazione e' un processo attraverso il quale il materiale genetico (plasmidi) di un batterio viene trasferito da un batterio donatore ad un batterio ricevente previo contatto tra le due cellule.



# PLASMIDE F

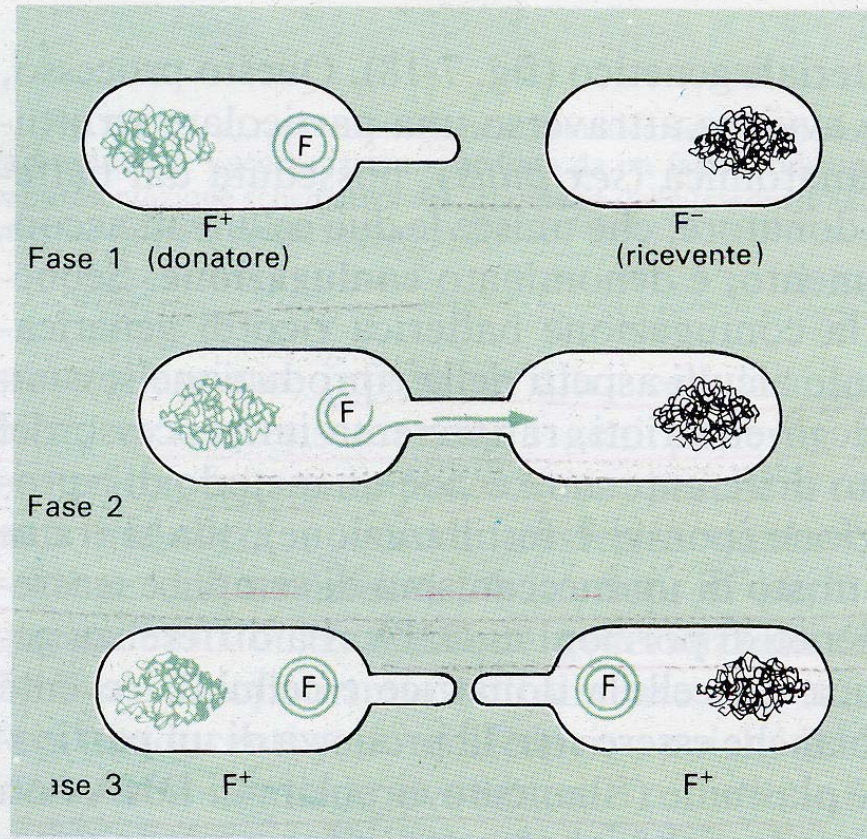
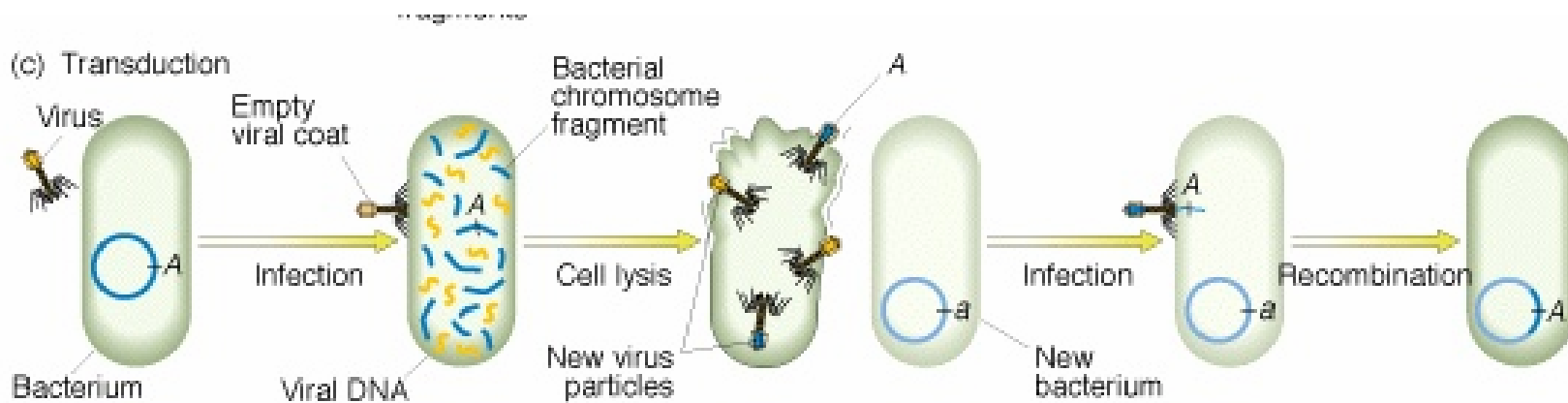


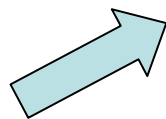
Fig. 7-19. – Rappresentazione schematica del trasferimento del fattore F, dal donatore al ricevente, che esita nella trasformazione del ricevente in cellula  $F^+$ . Poiché viene trasferito solo un filamento della doppia elica del fattore F, che poi forma il filamento complementare, anche il donatore rimane  $F^+$ .

# TRASDUZIONE

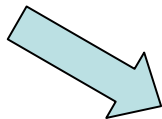
La trasduzione e' il trasferimento di materiale genetico da un batterio donatore ad un batterio ricevente mediante un vettore virale, il *batteriofago*.



TRASDUZIONE



GENERALIZZATA



SPECIALIZZATA

Quali strategie attiva il batterio?

Si possono individuare ***tre strategie*** con cui i batteri esprimono resistenza agli antibiotici

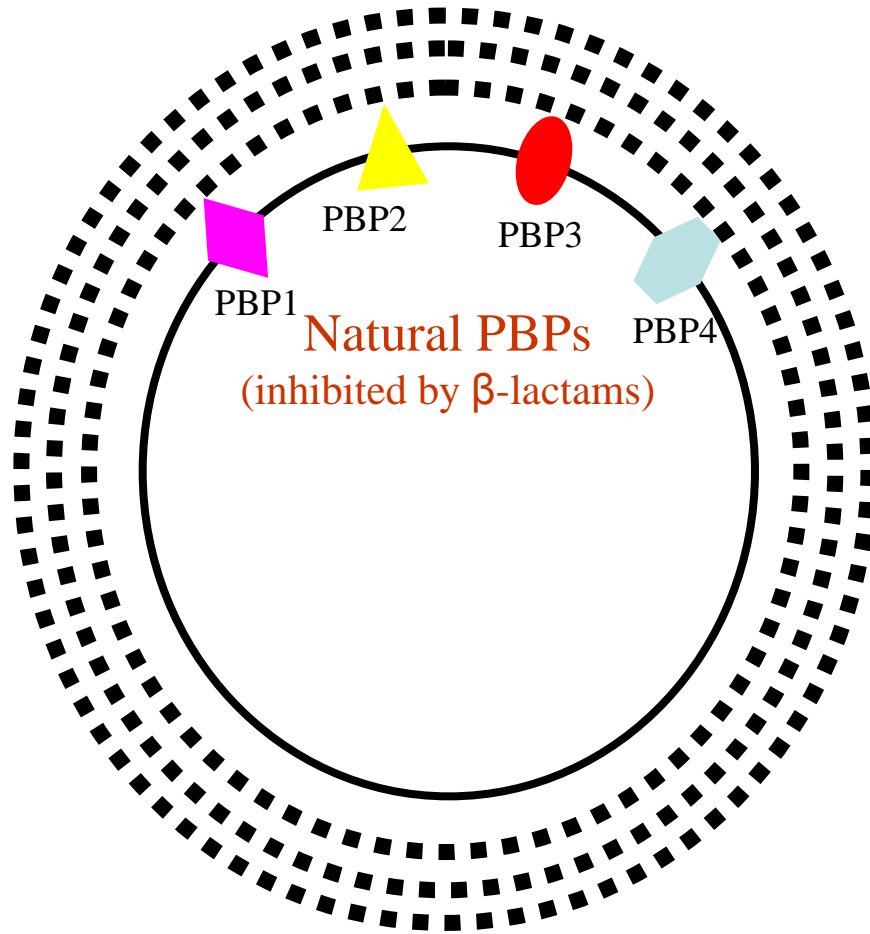
- **modificazione del bersaglio d'azione**
- **inattivazione dell'antibiotico**
- **Alterazioni della permeabilità di membrana**



# Modificazione del bersaglio

- L'espressione della resistenza fa seguito ad una modificazione del bersaglio molecolare dell'antibiotico
  - Permane la funzione biologica
  - Previene il legame con l'antibiotico
- Dovuta a:
  - Mutazioni
  - Modificazione biochimica
  - Produzione di fattori di protezione
  - Acquisizione di un enzima ex novo

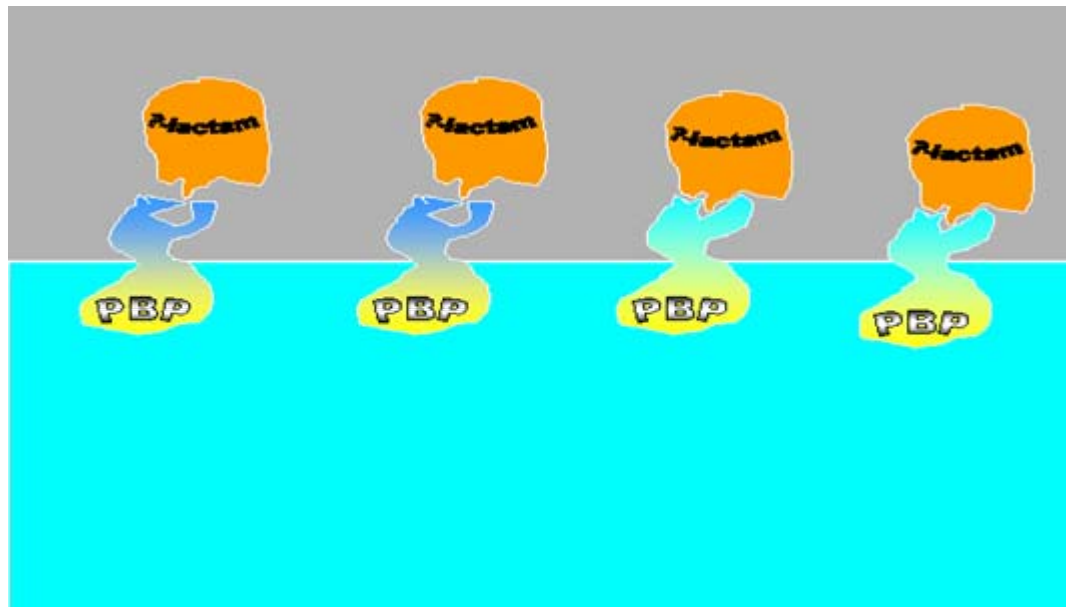
# PBPs = Penicillin Binding Proteins



*S. aureus*

# Resistenza ai Beta-lattamici(1)

- Modificazione del bersaglio d'azione:  
⇒ Modificazione delle PBP (proteine che legano la penicillina) nell'affinità per l'antibiotico



# Resistenza ai Beta-lattamici

- Modificazione del bersaglio d'azione:

**MRSA = *S. aureus* meticillino-resistenti**

Acquisizione di una nuova PBP (PBP2a) codificata dal gene *mec*

Quando un ceppo di *S. aureus* risulta resistente alla meticillina (oxacillina) è da considerarsi resistente a tutti i beta-lattamici.

# Inattivazione dell'antibiotico

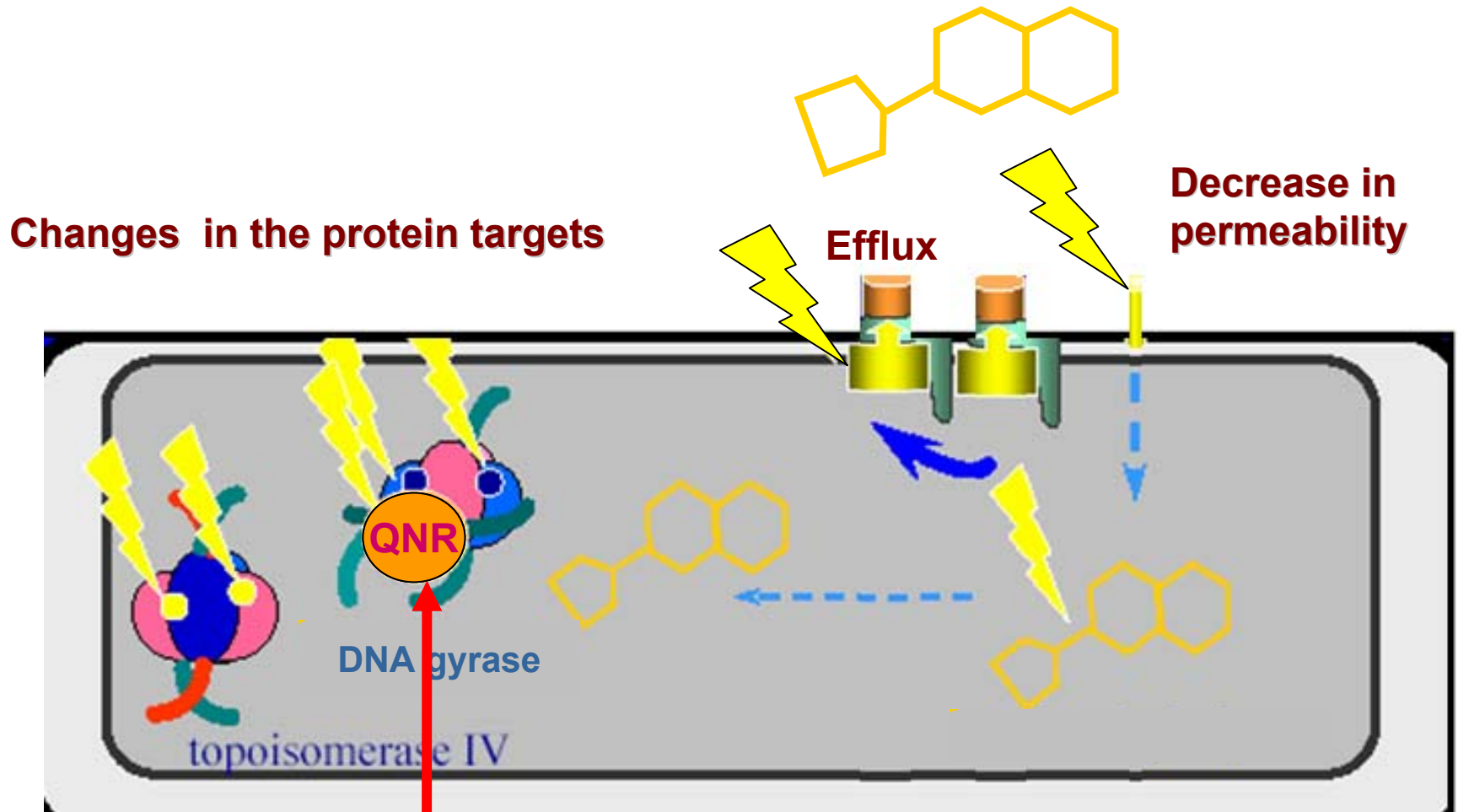
- L'espressione del fenotipo di resistenza fa seguito alla produzione di enzimi che modificano il farmaco
  - Distruggendo il sito attivo
  - Aggiungendo gruppi che bloccano il legame con il bersaglio

Esempio: produzione di  
Beta-lattamasi,  
cefalosporinasi,  
carbapenemasi

# Alterazioni della permeabilità di membrana

- Eliminazione di porine della membrana.
- Sistemi di efflusso attivo

# Mechanisms of Resistance to Quinolones



Protein targets protection

# *P. aeruginosa*

## Resistenza ai carbapenemici

### Alterazione della permeabilità

- Canale preferenziale di entrata OprD (normalmente per aa basici)
- Resistenza per perdita della OprD o sua diminuita espressione
- Sistemi di efflusso: si hanno più di trenta Orf per pompe di efflusso



# I BATTERI MULTIRESISTENTI

- **Pneumococco resistente alla penicillina**
- **Stafilococchi MRSA , VISA e VRSA**
- **Enterococchi VR**
- **M. pneumoniae macrolide R**
  
- ***Pseudomonas* resistenti ai carbapenemici**
- ***Acinetobacter* e *S. maltophilia* multiresistenti**
- **Enterobatteri produttori di ESBL E KPC**
- ***Neisseria gonorrhoeae* MDR**
  
- ***M. Tuberculosis* MDR/XDR/TDR, *K. Pneumoniae* XDR**

## Enzymes conferring carbapenem resistance in Enterobacteriaceae

Enzyme	Common genetic platform	Species distribution in Enterobacteriaceae	Geographic distribution
<b>KPC</b> ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase)	<i>K pneumoniae</i> sequence type 258, various plasmids types, transposon Tn4401x	<i>K pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> species, diverse Enterobacteriaceae	Endemic in the United States, Greece, Israel, Italy, Puerto Rico, China, and South America
<b>NDM</b> (New Delhi metallo-beta-lactamase)	Various plasmid types	<i>K pneumoniae</i> and <i>E coli</i> predominantly, diverse Enterobacteriaceae	Indian subcontinent and the Balkan region, and around the world
<b>OXA-48</b> (oxacillinase)	Incl/M-type plasmid	<i>K pneumoniae</i> predominantly, diverse Enterobacteriaceae	Southern and Western Europe, Turkey and North Africa; rare in the United States
<b>VIM</b> (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase)	Gene cassettes in class 1 integrons	<i>K pneumoniae</i> predominantly	Common in Italy, Greece, and the Far East, sporadic globally
<b>IMP</b>	Gene cassettes in class 1 integrons	<i>K pneumoniae</i> predominantly	Common in the Far East and South America, sporadic globally
<b>SME</b>	Chromosome	<i>Serratia marcescens</i>	Sporadic in North America and South America