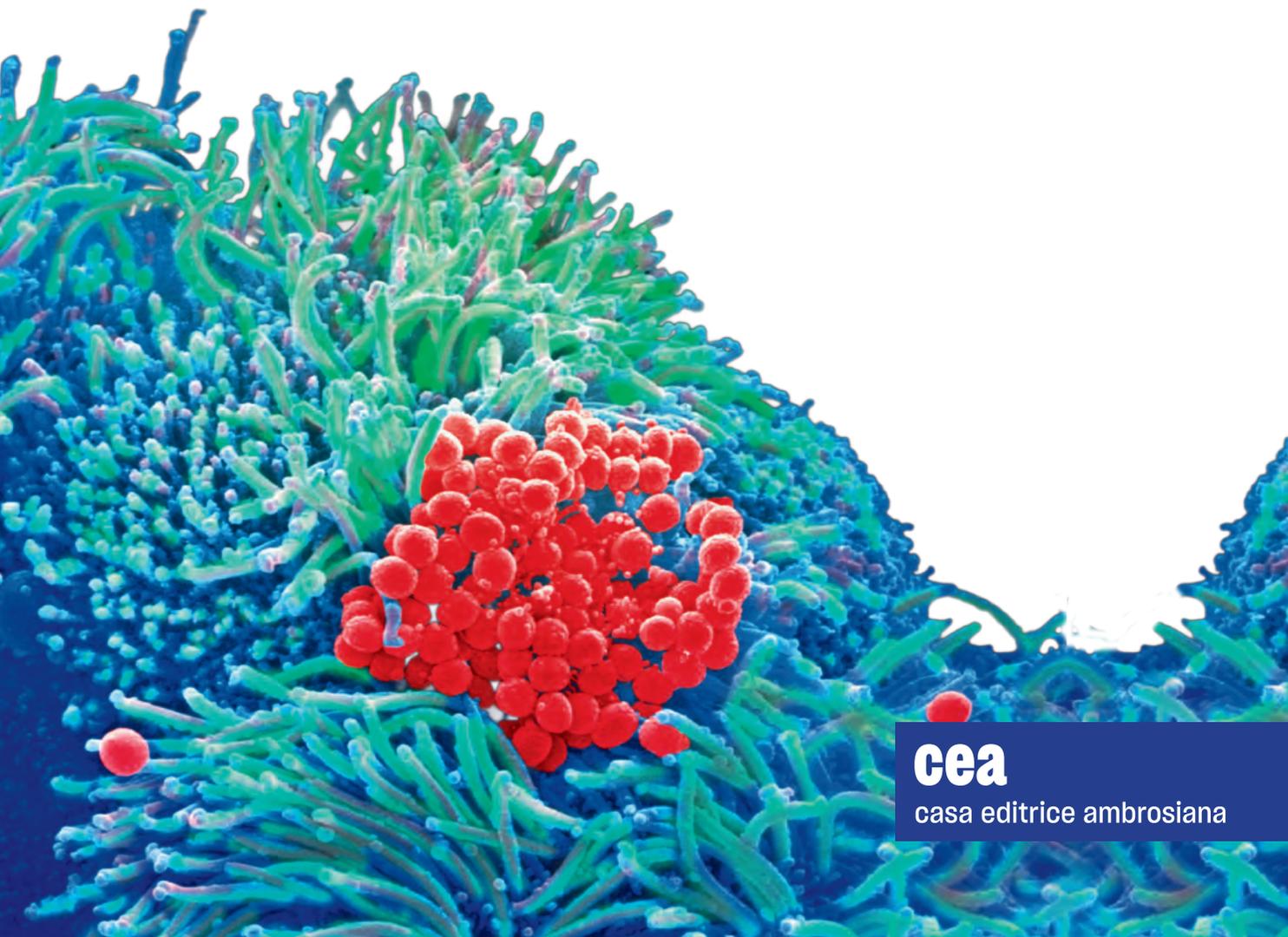


a cura di
Guido Antonelli
Massimo Clementi

Gianni Pozzi
Gian Maria Rossolini

Principi di **Microbiologia medica**

Quarta edizione



cea

casa editrice ambrosiana

a cura di

Guido Antonelli
Massimo Clementi

Gianni Pozzi
Gian Maria Rossolini

Principi di Microbiologia medica

Quarta edizione

Se vuoi accedere alle risorse online riservate

1. Vai su **my.zanichelli.it**
2. Clicca su *Registrati*.
3. Scegli *Studente*.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completare la registrazione.
6. Cerca il tuo codice di attivazione stampato in verticale sul bollino argentato in questa pagina.
7. Inseriscilo nella tua area personale su **my.zanichelli.it**

Se sei già registrato, per accedere ai contenuti riservati ti serve solo il codice di attivazione.

Diritti riservati

I diritti di pubblicazione, riproduzione, comunicazione, distribuzione, trascrizione, traduzione, noleggio, prestito, esecuzione, elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digitale e di adattamento totale o parziale su supporti di qualsiasi tipo e con qualsiasi mezzo (comprese le copie digitali e fotostatiche), sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'opera non implica il trasferimento dei suddetti diritti né li esaurisce.

Fotocopie e permessi di riproduzione

Le fotocopie per uso personale (cioè privato e individuale, con esclusione quindi di strumenti di uso collettivo) possono essere effettuate, nei limiti del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla S.I.A.E. del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Tali fotocopie possono essere effettuate negli esercizi commerciali convenzionati S.I.A.E. o con altre modalità indicate da S.I.A.E.

Per le riproduzioni ad uso non personale (ad esempio: professionale, economico, commerciale, strumenti di studio collettivi, come dispense e simili) l'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre un numero di pagine non superiore al 15% delle pagine del presente volume.

Le richieste vanno inoltrate a:

Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (CLEARedi),
Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano
e-mail: autorizzazioni@clearedi.org e sito web: www.clearedi.org

L'autorizzazione non è concessa per un limitato numero di opere di carattere didattico riprodotte nell'elenco che si trova all'indirizzo

www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi

L'editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La loro fotocopia per i soli esemplari esistenti nelle biblioteche è consentita, anche oltre il limite del 15%, non essendo concorrenziale all'opera. Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'editore, una successiva edizione, né le opere presenti in cataloghi di altri editori o le opere antologiche.

Nei contratti di cessione è esclusa, per biblioteche, istituti di istruzione, musei e archivi, la facoltà di cui all'art. 71-ter legge diritto d'autore.

Per permessi di riproduzione, diversi dalle fotocopie, rivolgersi a segreteria_cea@ceaedizioni.it

Licenze per riassunto, citazione e riproduzione parziale a uso didattico con mezzi digitali

La citazione, la riproduzione e il riassunto, se fatti con mezzi digitali, sono consentiti (art. 70 bis legge sul diritto d'autore), limitatamente a brani o parti di opera, a) esclusivamente per finalità illustrative a uso didattico, nei limiti di quanto giustificato dallo scopo non commerciale perseguito. (La finalità illustrativa si consegue con esempi, chiarimenti, commenti, spiegazioni, domande, nel corso di una lezione); b) sotto la responsabilità di un istituto di istruzione, nei suoi locali o in altro luogo o in un ambiente elettronico sicuro, accessibili solo al personale docente di tale istituto e agli alunni o studenti iscritti al corso di studi in cui le parti di opere sono utilizzate; c) a condizione che, per i materiali educativi, non siano disponibili sul mercato licenze volontarie che autorizzano tali usi.

Zanichelli offre al mercato due tipi di licenze di durata limitata all'anno accademico in cui le licenze sono concesse:

A) licenze gratuite per la riproduzione, citazione o riassunto di una parte di opera non superiore al 5%. Non è consentito superare tale limite del 5% attraverso una pluralità di licenze gratuite,

B) licenze a pagamento per la riproduzione, citazione, riassunto parziale ma superiore al 5% e comunque inferiore al 40% dell'opera.

Per usufruire di tali licenze occorre seguire le istruzioni su www.zanichelli.it/licenzeeducative

L'autorizzazione è strettamente riservata all'istituto educativo licenziatario e non è trasferibile in alcun modo e a qualsiasi titolo.

Garanzie relative alle risorse digitali

Le risorse digitali di questo volume sono riservate a chi acquista un volume nuovo: vedi anche al sito

www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recorso le voci *Informazioni generali su risorse collegate a libri cartacei e Risorse digitali e libri non nuovi*.

Zanichelli garantisce direttamente all'acquirente la piena funzionalità di tali risorse.

In caso di malfunzionamento rivolgersi a assistenza@zanichelli.it

La garanzia di aggiornamento è limitata alla correzione degli errori e all'eliminazione di malfunzionamenti presenti al momento della creazione dell'opera. Zanichelli garantisce inoltre che le risorse digitali di questo volume sotto il suo controllo saranno accessibili, a partire dall'acquisto, per tutta la durata della normale utilizzazione didattica dell'opera. Passato questo periodo, alcune o tutte le risorse potrebbero non essere più accessibili o disponibili: per maggiori informazioni, leggi my.zanichelli.it/fuoricatalogo

Soluzioni degli esercizi e altri svolgimenti di compiti assegnati

Le soluzioni degli esercizi, compresi i passaggi che portano ai risultati e gli altri svolgimenti di compiti assegnati, sono tutelate dalla legge sul diritto d'autore in quanto elaborazioni di esercizi a loro volta considerati opere creative tutelate, e pertanto non possono essere diffuse, comunicate a terzi e/o utilizzate economicamente, se non a fini esclusivi di attività didattica.

Diritto di TDM

L'estrazione di dati da questa opera o da parti di essa e le attività connesse non sono consentite, salvi i casi di utilizzazioni libere ammessi dalla legge. L'editore può concedere una licenza. La richiesta va indirizzata a tdm@zanichelli.it

Realizzazione editoriale: Epitesto, Milano

Disegni: Giuseppe Maserati

Copertina:

– *progetto grafico:* Anchora, Milano

– *realizzazione:* Anchora, Milano

– *immagine di copertina:* © Juergen Berger/Science Photo Library

Prima edizione: marzo 2008

Seconda edizione: gennaio 2012

Terza edizione: settembre 2017

Quarta edizione: ottobre 2022

Ristampa: **prima tiratura**

5 4 3 2 1 2022 2023 2024 2025 2026

Realizzare un libro è un'operazione complessa, che richiede numerosi controlli: sul testo, sulle immagini e sulle relazioni che si stabiliscono tra loro. L'esperienza suggerisce che è praticamente impossibile pubblicare un libro privo di errori. Saremo quindi grati ai lettori che vorranno segnalarceli.

Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo libro rivolgersi a: CEA – Casa Editrice Ambrosiana

viale Romagna 5, 20089 Rozzano (MI)

fax 02 52202260 e-mail: segreteria_cea@ceaedizioni.it

Stampa:

per conto di Zanichelli editore S.p.A.

Via Innerio 34, 40126 Bologna

Indice generale

<i>Autori</i>	XVIII	3.3 Respirazione batterica	A-27
<i>Prefazione alla quarta edizione</i>	XXI	3.4 Respirazione anaerobia	A-29
<i>Introduzione alla Microbiologia medica</i>	XXII	4 Genetica e genomica batterica	A-32
		<i>Francesco Iannelli, Francesco Santoro</i>	
A BATTERIOLOGIA MEDICA		4.1 Genoma batterico	A-32
1 Classificazione dei batteri	A-1	4.2 Mobiloma batterico	A-36
<i>Alessandra Giordano, Giammarco Raponi</i>		Plasmidi	A-36
1.1 Tassonomia convenzionale (fenotipica)	A-3	Batteriofagi	A-37
Metodi chimici: analisi di costituenti batterici	A-5	Elementi genetici trasponibili	A-38
Test biochimici per l'identificazione batterica	A-5	4.3 Evoluzione del genoma batterico	A-40
Test fisici	A-5	Mutazioni	A-40
1.2 Tassonomia genotipica: ibridazione DNA/DNA, analisi dell'rRNA, sequenziamento genico	A-6	Ricombinazione genetica	A-42
1.3 Nomenclatura	A-7	Trasferimento genico orizzontale	A-43
1.4 Albero filogenetico dei batteri	A-7	4.4 Sequenziamento genico e genomico	A-47
2 Cellula batterica	A-11	5 Riproduzione e crescita	A-51
<i>Anna Marchese</i>		<i>Rosa Sessa</i>	
2.1 Componenti fondamentali	A-13	5.1 Crescita e divisione	A-51
Citoplasma e cromosoma	A-13	Misura dell'accrescimento nei batteri	A-51
Membrana citoplasmatica	A-13	5.2 Curva di crescita batterica	A-52
Parete	A-15	Fase di latenza	A-52
2.2 Componenti accessori	A-20	Fase esponenziale	A-53
Pili	A-20	Fase stazionaria	A-53
Flagelli	A-20	Fase di morte	A-53
Glicocalice e capsula	A-20	5.3 Colture continue	A-53
Plasmidi	A-21	5.4 Fattori che influenzano la crescita dei microrganismi	A-53
3 Metabolismo batterico	A-23	5.5 Spora batterica	A-54
<i>Valeria Antonietta Pietropaolo, Maria Trancassini, Mauro Nicoletti</i>		Stadi morfologici di formazione della spora	A-55
3.1 Fonti di energia per i microrganismi	A-24	Struttura della spora	A-55
3.2 Fermentazioni batteriche	A-26	Regolazione della sporulazione	A-56
		Caratteristiche delle endospore	A-56
		Trasformazione delle spore nelle cellule vegetative	A-56
		Importanza delle spore sotto l'aspetto medico	A-57

6 Patogenicità e virulenza	A-58		
<i>Paola Salvatore, Roberta Colicchio</i>			
6.1 Interazione ospite-microrganismo dal punto di vista ecologico	A-59		
6.2 Infezioni latenti e stato di portatore	A-60		
6.3 Virulenza	A-61		
6.4 Patogenicità e virulenza nell'era post-genomica	A-63		
Versione molecolare dei postulati di Koch	A-64		
6.5 Fasi del processo patogenetico	A-64		
Adesione e colonizzazione delle superfici	A-65		
Biofilm batterici	A-66		
Invasione, crescita e moltiplicazione del patogeno nell'ospite	A-68		
6.6 Cambiamenti adattativi della virulenza	A-69		
6.7 Tropismo	A-69		
6.8 Fattori di virulenza	A-70		
Endotossine	A-73		
Superantigeni	A-75		
Tossina difterica	A-76		
Tossina tetanica e tossina botulinica	A-77		
Enterotossine	A-78		
Quorum sensing	A-79		
Isole di patogenicità	A-80		
Sistemi di trasporto delle cellule batteriche	A-81		
7 Risposta dell'ospite alle infezioni batteriche	A-84		
<i>Giuseppe Teti, Concetta Beninati</i>			
7.1 Le difese antimicrobiche sono sostenute dalla flora normale e dal sistema immune	A-84		
7.2 Flora normale	A-86		
7.3 Sistema immunitario	A-87		
Riflessività del sistema immune	A-87		
7.4 Due tipi di immunità	A-87		
Immunità adattativa	A-90		
Immunità innata	A-93		
7.5 Meccanismi effettori delle difese antibatteriche immuni	A-95		
Infiammazione	A-98		
Allontanamento fisico e tegumenti	A-98		
Febbre	A-100		
Fagociti e fagocitosi	A-101		
8 Diagnosi batteriologica	A-113		
<i>Antonella Lupetti, Mario Campa</i>			
8.1 Diagnosi diretta	A-113		
Raccolta del materiale biologico	A-113		
		Invio del campione	A-115
		Esame batterioscopico diretto	A-115
		Esame colturale	A-115
		Identificazione	A-121
		Antibiogramma	A-121
		Diagnosi rapida	A-121
	8.2 Diagnosi indiretta		A-125
		Determinazioni sierologiche	A-125
	9 Farmaci antibatterici		A-127
	<i>Gian Maria Rossolini, Lucia Pallecchi</i>		
	9.1 Definizioni e classificazione dei farmaci antibatterici		A-127
		Antibatterici che agiscono bloccando la sintesi del peptidoglicano	A-128
		Antibatterici che agiscono danneggiando le membrane batteriche	A-128
		Antibatterici che agiscono bloccando le DNA topoisomerasi batteriche	A-128
		Antibatterici che agiscono bloccando la trascrizione	A-131
		Antibatterici che agiscono bloccando la sintesi proteica	A-131
		Antibatterici che agiscono bloccando la sintesi dei folati	A-132
		Antibatterici che agiscono con meccanismi diversi	A-135
	9.2 Metodiche per la valutazione dell'attività dei farmaci antibatterici in vitro		A-135
	9.3 Resistenza ai farmaci antibatterici		A-136
		Meccanismi di resistenza dovuti a inattivazione del farmaco	A-138
		Meccanismi di resistenza dovuti a modificazione del bersaglio molecolare del farmaco o a vicariamento della sua funzione	A-140
		Meccanismi di resistenza dovuti a impermeabilità o efflusso attivo	A-142
		Un particolare meccanismo di resistenza agli antibiotici: la tolleranza dei biofilm batterici	A-143
	9.4 Resistenza intrinseca e resistenza acquisita		A-143
	10 Microbiota umano		A-144
	<i>Sergio Uzzau, Maria Pia Conte, Donata Medaglini, Serena Schippa</i>		
	10.1 Struttura e fisiologia del microbiota umano		A-144
	10.2 Tecnologie omiche per lo studio del microbiota		A-145

10.3	Ruolo del microbiota umano	A-146	14 Streptococchi	A-175
10.4	Microbiota umano e infezioni opportuniste	A-147	<i>Stefania Stefani</i>	
10.5	Microbiota intestinale	A-147	14.1 <i>Streptococcus pyogenes</i>	A-176
10.6	Relazioni bi-direzionali tra il microbiota intestinale e gli apparati dell'organismo umano	A-150	14.2 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	A-181
10.7	Microbiota vaginale	A-150	14.3 <i>Streptococcus agalactiae</i>	A-183
10.8	Microbiota della cute	A-151	14.4 Altri streptococchi beta-emolitici	A-184
10.9	Microbiota del tratto respiratorio	A-151	14.5 <i>Streptococcus suis</i>	A-184
11 Batteri sporigeni	A-153	14.6 Streptococchi "viridanti"	A-184	
<i>Emilia Ghelardi, Sonia Senesi</i>		14.7 <i>Abiotrophia</i> e <i>Granulicatella</i>	A-185	
11.1	Genere <i>Bacillus</i>	A-153	15 Enterococchi	A-186
	<i>Bacillus anthracis</i>	A-153	<i>Stefania Stefani</i>	
	<i>Bacillus cereus</i>	A-155	16 Enterobacterales	A-190
11.2	Genere <i>Clostridium</i>	A-156	<i>Roberta Migliavacca</i>	
	<i>Clostridium tetani</i>	A-156	16.1 Fisiologia e struttura	A-190
	<i>Clostridium botulinum</i>	A-158	Caratteristiche comuni a tutte le <i>Enterobacterales</i>	A-190
	<i>Clostridium perfringens</i>	A-160	Antigeni maggiori delle <i>Enterobacterales</i>	A-191
11.3	<i>Clostridioides difficile</i>	A-161	16.2 Resistenza antimicrobica	A-195
12 <i>Corynebacterium</i>	A-162	16.3 <i>Escherichia coli</i> (<i>Enterobacteriaceae</i>)	A-195	
<i>Iolanda Santino</i>		16.4 <i>Shigella</i> (<i>Enterobacteriaceae</i>)	A-198	
12.1	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	A-163	16.5 <i>Yersinia</i> (<i>Yersiniaceae</i>)	A-199
	Morfologia	A-163	<i>Yersinia enterocolitica</i>	A-199
	Patogenicità	A-163	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	A-200
	Diagnosi	A-164	<i>Yersinia pestis</i>	A-200
	Indagini sierologiche	A-165	16.6 Altre <i>Enterobacteriaceae</i>	A-201
	Sensibilità e resistenza agli antibiotici	A-165	<i>Klebsiella</i>	A-201
	Vaccini	A-165	<i>Enterobacter</i>	A-201
12.2	Altri corinebatteri di interesse medico	A-165	<i>Citrobacter</i>	A-202
13 Stafilococchi	A-168	16.7 Altre <i>Enterobacterales</i>	A-202	
<i>Stefania Stefani</i>		<i>Serratia</i> (<i>Yersiniaceae</i>)	A-202	
13.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	A-169	<i>Proteus</i> (<i>Morganellaceae</i>)	A-202
	Identificazione di laboratorio	A-169	<i>Providencia, Morganella</i> (<i>Morganellaceae</i>)	A-202
	Tipizzazione	A-169	16.8 Diagnosi di laboratorio	A-203
	Costituenti cellulari e strutturali	A-170	16.9 Sensibilità agli antibiotici	A-203
	Sostanze solubili (esotossine, esoenzimi)	A-170	16.10 Profilassi e controllo	A-203
	Colonizzazione	A-171	17 <i>Salmonella</i>	A-205
	Azione patogena e significato clinico	A-171	<i>Salvatore Rubino</i>	
	Sensibilità e resistenza agli antibiotici	A-172	17.1 Fattori di virulenza di <i>Salmonella</i>	A-206
13.2	Stafilococchi coagulasi-negativi	A-173	18 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e altri bacilli gram-negativi non fermentanti	A-207
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	A-173	<i>Cristina Lagatolla, Lucilla Dolzani</i>	
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	A-174	18.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A-207
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	A-174		
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	A-174		

Patogenesi	A-208	25.6 Diagnosi microbiologica di infezione da micobatteri	A-268
Pili, flagello e LPS	A-208	Esame microscopico	A-269
Produzione di fattori extracellulari	A-209	Esame colturale	A-270
Processi infettivi da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A-210	Identificazione	A-270
Identificazione	A-211	Diagnosi molecolare	A-271
Terapia antibiotica e antibiotico-resistenza	A-211	25.7 Farmaco-sensibilità	A-271
18.2 <i>Pseudomonas putida</i>, <i>Pseudomonas stutzeri</i>, <i>Pseudomonas fluorescens</i>	A-212	Test fenotipici per <i>M. tuberculosis</i>	A-271
18.3 <i>Pseudomonas otitidis</i>	A-212	Test molecolari per <i>M. tuberculosis</i>	A-272
18.4 <i>Acinetobacter baumannii</i>	A-212	Test per micobatteri non tubercolari	A-272
Fattori di virulenza	A-213	25.8 Diagnosi immunologica di infezione tubercolare	A-273
Processi infettivi da <i>A. baumannii</i>	A-213	Test tuberculinico	A-273
Terapia antibiotica e antibiotico-resistenza	A-214	Test IGRA	A-273
18.5 <i>Burkholderia cepacia complex</i>	A-214	26 Spirochete	A-275
Fattori di virulenza	A-215	<i>Elisabetta Riva, Giovanni Gherardi</i>	
Terapia antibiotica	A-215	26.1 Genere <i>Treponema</i>	A-276
18.6 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	A-215	<i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>pallidum</i>	A-277
19 Vibrioni	A-217	26.2 Genere <i>Borrelia</i>	A-282
<i>Pietro Cappuccinelli</i>		Malattia di Lyme	A-282
19.1 <i>Vibrio cholerae</i>	A-217	Febbre ricorrente: patogenesi e manifestazioni cliniche	A-283
20 <i>Campylobacter</i>	A-221	26.3 Genere <i>Leptospira</i>	A-287
<i>Pietro Cappuccinelli</i>		27 Micoplasmi patogeni per l'uomo	A-292
21 <i>Haemophilus</i>	A-225	<i>Paola Rappelli, Pier Luigi Fiori</i>	
<i>Claudio Cermelli</i>		27.1 Struttura e morfologia	A-292
22 <i>Bordetella</i>	A-230	27.2 Epidemiologia e diffusione	A-293
<i>Samuele Peppoloni</i>		27.3 Patogenesi	A-293
23 <i>Brucella</i>	A-234	<i>M. pneumoniae</i>	A-294
<i>Elisabetta Blasi</i>		I micoplasmi genitali	A-294
24 <i>Neisseria</i>	A-239	27.4 Diagnosi	A-295
<i>Paola Salvatore, Chiara Pagliuca</i>		27.5 Controllo delle infezioni	A-295
24.1 Morfologia e identificazione	A-240	28 Rickettsie	A-297
25 Micobatteri	A-259	<i>Iolanda Santino</i>	
<i>Giovanni Delogu, Laura Rindi</i>		28.1 Morfologia	A-297
25.1 Classificazione e caratteri generali	A-259	28.2 Patogenicità	A-297
25.2 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	A-260	28.3 Gruppo del tifo	A-298
25.3 <i>Mycobacterium leprae</i>	A-266	28.4 Gruppo della febbre maculosa	A-298
25.4 <i>Mycobacterium ulcerans</i>	A-266	28.5 Diagnosi	A-299
25.5 Altri micobatteri	A-267	28.6 Sensibilità e resistenza	A-300
		28.7 Vaccini	A-300
		29 Clamidio	A-302
		<i>Anna Giammanco, Teresa Fasciana</i>	
		29.1 Tassonomia	A-302

- Espressione e replicazione del genoma B-12
Maturazione e liberazione B-17
- 36.2 Effetto della replicazione virale sulla cellula ospite** B-19
Alterazioni morfologiche B-19
Alterazioni nella sintesi delle macromolecole cellulari B-20
Alterazione della composizione antigenica B-20
Alterazione del controllo della proliferazione cellulare B-20
- 37 Patogenesi delle infezioni virali** B-22
Guido Antonelli, Massimo Clementi
- 37.1 Modalità di trasmissione ed entrata del virus nell'organismo** B-22
- 37.2 Prima replicazione del virus e sua diffusione nell'organismo** B-23
- 37.3 Eliminazione del virus dall'organismo** B-26
- 37.4 Danni provocati dall'infezione virale all'organismo ospite** B-26
- 37.5 Potenziale patogeno, virulenza e persistenza** B-27
- 37.6 Fattori cellulari e/o dell'ospite che influenzano la patogenesi delle malattie da virus** B-29
- 37.7 Rapporto virus-organismo ospite** B-31
- 37.8 Il viroma** B-32
- 37.9 Progressione clinica delle infezioni virali** B-32
- 38 Oncogenesi virale** B-34
Ombretta Turriziani
- 38.1 Deossiribovirus oncogeni** B-34
Poliovirus e adenovirus B-35
Papillomavirus (HPV) B-36
Herpesvirus B-37
Virus dell'epatite B (HBV) B-39
- 38.2 Ribovirus oncogeni** B-40
Retrovirus B-40
Virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 e 2 (HIV-1 e HIV-2) B-41
Virus dell'epatite C (HCV) B-41
- 39 Meccanismi difensivi dell'ospite** B-42
Nicasio Mancini
- 39.1 Immunità innata** B-42
Fase 1 - Riconoscimento di molecole estranee all'organismo da parte di cellule dell'immunità innata B-42
- Fase 2 - Secrezione di citochine con reclutamento e maturazione di altre cellule dell'immunità innata e dell'immunità adattativa B-44
Sistema del complemento B-45
- 39.2 Immunità adattativa** B-46
Immunità cellulo-mediata B-46
Immunità umorale B-47
- 39.3 Tipologie di infezioni e strategie virali di evasione della risposta immune** B-49
Infezioni limitate nel tempo o acute B-49
Infezioni prolungate nel tempo o persistenti B-49
Esempi di meccanismi di evasione delle componenti innate del sistema immune B-49
Esempi di meccanismi di evasione della componente cellulo-mediata dell'immunità acquisita B-50
Esempi di meccanismi di evasione della componente umorale dell'immunità acquisita B-50
- 40 Diagnosi delle infezioni virali** B-52
Elisabetta Riva, Massimo Gentile
- 40.1 Approccio generale alla diagnosi delle infezioni virali** B-52
- 40.2 Ricerca diretta** B-53
Isolamento virale B-62
- 40.3 Indagini sierologiche** B-64
Saggi funzionali B-64
Saggi su membrana B-65
Saggi di legame B-65
- 40.4 Diagnosi di infezioni congenite e neonatali** B-65
- 40.5 Conclusioni** B-66
- 41 Herpesviridae (herpesvirus umani)** B-67
Massimo Clementi
- 41.1 Struttura degli herpesvirus** B-67
- 41.2 Classificazione degli herpesvirus** B-67
- 41.3 Replicazione degli herpesvirus. Aspetti generali** B-67
- 41.4 Virus herpes simplex 1 (HSV-1) e virus herpes simplex 2 (HSV-2)** B-69
- 41.5 Virus varicella-zoster (VZV)** B-71
- 41.6 Citomegalovirus (CMV)** B-72
- 41.7 Virus di Epstein-Barr (EBV)** B-73
- 41.8 Herpesvirus umano 6 (HHV-6)** B-74
- 41.9 Herpesvirus umano 7 (HHV-7)** B-74

41.10 Herpesvirus umano 8 o Kaposi sarcoma herpesvirus (HHV-8; KSHV)	B-74	44.2 Struttura	B-95
41.11 Herpesvirus B (Macacine herpesvirus o herpesvirus simiae)	B-75	44.3 Replicazione	B-97
42 Adenoviridae	B-76	44.4 Meccanismi patogenetici	B-98
<i>Stefano Menzo</i>		44.5 Manifestazioni cliniche	B-100
42.1 Classificazione	B-76	Infezioni anogenitali esterne	B-100
42.2 Struttura	B-76	Infezioni dell'apparato genitale femminile (vagina e cervice)	B-100
42.3 Replicazione e interferenze con la biologia della cellula	B-77	Infezioni della cute	B-100
Adsorbimento e penetrazione	B-77	Infezioni del distretto testa/collo	B-101
Espressione dei geni precoci e interferenze con il ciclo cellulare	B-78	44.6 Diagnosi di laboratorio	B-101
Replicazione del genoma virale	B-80	44.7 Epidemiologia	B-102
Espressione dei geni tardivi e assemblaggio dei virioni	B-80	44.8 Terapia e profilassi	B-102
Interferenze con il sistema immunitario	B-80		
42.4 Meccanismi patogenetici	B-81	45 Polyomaviridae	B-104
42.5 Manifestazioni cliniche	B-81	<i>Roberta Rizzo, Dario Di Luca</i>	
Manifestazioni a carico delle vie aeree	B-81	45.1 Classificazione	B-104
Cheratocongintivite epidemica	B-82	45.2 Struttura del virione e del genoma	B-104
Infezioni enteriche	B-82	45.3 Replicazione	B-105
Cistite emorragica	B-82	45.4 Patogenesi	B-107
Miocardite	B-82	45.5 Sindromi cliniche	B-107
Infezioni in soggetti immunodepressi	B-83	BKPyV	B-107
42.6 Diagnosi di laboratorio	B-83	JCPyV	B-107
42.7 Terapia	B-83	MCPyV	B-108
42.8 Vaccini e vettori adenovirali	B-84	TSPyV	B-108
		WUPyV e KIPyV	B-108
		45.6 Epidemiologia	B-108
		45.7 Poliomavirus umani e neoplasie umane	B-108
		45.8 Diagnosi di laboratorio	B-109
		45.9 Terapia	B-109
		45.10 Poliomavirus SV40	B-109
43 Virus B19 e altri parvovirus	B-85		
<i>Fabrizio Maggi</i>		46 Poxviridae	B-110
43.1 Virus B19	B-85	<i>Maria Grazia Cusi</i>	
Struttura	B-86	46.1 Classificazione	B-110
Replicazione	B-86	46.2 Struttura	B-111
Meccanismi patogenetici	B-87	46.3 Replicazione	B-111
Manifestazioni cliniche	B-88	46.4 Meccanismi patogenetici	B-113
Diagnosi di laboratorio	B-89	46.5 Poxvirus causa di malattia nell'uomo	B-113
Epidemiologia – Immunità	B-89	Vaiolo umano e malattia da virus vaccinico	B-114
Terapia	B-90	Mollusco contagioso	B-114
43.2 Virus adeno-associati (VAA)	B-90	Altri poxvirus d'interesse umano	B-115
43.3 Bocavirus umano (BoV)	B-90	46.6 Diagnosi di laboratorio	B-115
43.4 Parvovirus 4 (PARV4)	B-91	46.7 Terapia e profilassi	B-115
43.5 Bufavirus (BuPV)	B-92	46.8 Poxvirus come vettori virali per prevenzione e terapia	B-115
43.6 Tusavirus (TuV) e Cutavirus (CuV)	B-92		
44 Papillomaviridae (papillomavirus umani)	B-94		
<i>Marisa Gariglio</i>			
44.1 Classificazione	B-94		

47 Anellovirus e virus simili*Fabrizio Maggi*

- 47.1 Torquetenovirus (TTV)** B-117
 Struttura B-117
 Replicazione B-118
 Meccanismi patogenetici – Patologie associate all'infezione B-119
 Diagnosi di laboratorio B-120
 Epidemiologia – Immunità B-120
- 47.2 Torquetenomidivirus (TTMDV)** B-121
- 47.3 Torquetenominivirus (TTMV)** B-121
- 47.4 Virus simili agli anellovirus** B-121

48 Orthomyxoviridae - virus dell'influenza*Guido Antonelli*

- 48.1 Classificazione e tipi** B-123
- 48.2 Struttura e morfologia** B-123
- 48.3 Replicazione** B-124
- 48.4 Meccanismi patogenetici – Patologie associate all'infezione – Immunità** B-126
- 48.5 Diagnosi di laboratorio** B-127
- 48.6 Epidemiologia** B-128
 Antigenic drift B-128
 Antigenic shift B-128
 Influenza aviaria B-130
- 48.7 Terapia e profilassi** B-130
 Vaccini B-131
- 48.8 Thogotovirus** B-132

49 Paramyxoviridae*Mauro Pistello, Maria Grazia Cusi*

- 49.1 Classificazione** B-133
- 49.2 Struttura** B-134
- 49.3 Replicazione** B-135
- 49.4 Virus parainfluenzali** B-135
 Meccanismi patogenetici – Patologie associate all'infezione B-137
 Diagnosi di laboratorio B-137
 Epidemiologia – Immunità B-137
 Terapia B-138
- 49.5 Virus respiratorio sinciziale** B-138
 Meccanismi patogenetici – Patologie associate all'infezione B-138
 Diagnosi di laboratorio B-139
 Epidemiologia – Immunità B-139
 Terapia B-140
- 49.6 Metapneumovirus** B-140

- Meccanismi patogenetici - Patologie associate all'infezione B-140
 Diagnosi di laboratorio B-140
 Epidemiologia – Immunità B-141
 Terapia B-141

49.7 Virus del morbillo

B-141

- Meccanismi patogenetici – Patologie associate all'infezione B-141
 Diagnosi di laboratorio B-142
 Epidemiologia – Immunità B-143
 Terapia B-144

49.8 Virus della parotite

B-144

- Meccanismi patogenetici – Patologie associate all'infezione B-144
 Diagnosi di laboratorio B-145
 Epidemiologia – Immunità B-145
 Terapia B-145

49.9 Virus Hendra e Nipah

B-145

- Meccanismi patogenetici – Patologie associate all'infezione B-145
 Diagnosi di laboratorio B-145
 Epidemiologia - Immunità B-146
 Terapia B-146

50 Reoviridae

B-147

Rossana Cavallo, Cristina Costa

- 50.1 Rotavirus** B-147
 Classificazione e tipi B-147
 Struttura e morfologia B-148
 Replicazione B-149
- 50.2 Orthoreovirus** B-153
 Classificazione e tipi B-153
 Struttura e morfologia B-153
 Replicazione B-153
- 50.3 Coltivirus** B-155
- 50.4 Seadornavirus** B-155
- 50.5 Orbivirus** B-156

51 Flaviviridae

B-157

Massimo Clementi, Aldo Manzin

- 51.1 Virus dell'epatite C (HCV)** B-157
 Struttura del virione e organizzazione del genoma B-158
 Proteine del virus B-158
 Ciclo replicativo B-159
 Variabilità genetica B-160
- 51.2 Virus GBV-C (virus dell'epatite G, HGV)** B-166
- 51.3 Flavivirus** B-166
- 51.4 Virus della febbre gialla** B-166

51.5	Virus Dengue	B-167	55.4	Enterovirus	B-196
51.6	West Nile Disease Virus	B-168		Poliovirus	B-196
51.7	Virus dell'encefalite di St. Louis, virus dell'encefalite giapponese e virus dell'encefalite di Murray Valley	B-168		Enterovirus non-polio	B-199
51.8	Virus Zika	B-169	55.5	Rinovirus	B-200
52	Caliciviridae	B-171		Meccanismi patogenetici	B-200
	<i>Rossana Cavallo, Cristina Costa</i>			Epidemiologia, diagnosi e terapia	B-201
52.1	Norovirus	B-171	55.6	Hepatovirus	B-201
	Classificazione e tipi	B-171		Meccanismi patogenetici	B-202
	Struttura e morfologia	B-172		Epidemiologia, diagnosi e profilassi	B-202
	Replicazione	B-172	56	Rhabdoviridae	B-204
52.2	Sapovirus	B-175		<i>Nicola Clementi</i>	
53	Coronaviridae	B-177	56.1	Classificazione	B-204
	<i>Massimo Clementi</i>		56.2	Struttura	B-205
53.1	Coronaviridae e Coronavirus umani	B-177	56.3	Replicazione	B-206
53.2	Struttura, strategia replicativa e proteine virali	B-178	56.4	Trasmissione e patogenesi	B-209
53.3	Malattie umane da coronavirus e loro diffusione epidemica e pandemica	B-181	56.5	Manifestazioni cliniche nell'uomo	B-209
53.4	Diffusione dei coronavirus attraverso il passaggio tra specie diverse	B-182	56.6	Diagnosi	B-210
53.5	Patogenesi delle infezioni da SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2	B-183	56.7	Aspetti epidemiologici	B-210
53.6	Diagnosi	B-183	56.8	Controllo, profilassi e trattamento	B-211
53.7	Terapia delle infezioni da coronavirus	B-184	57	Arenaviridae	B-213
53.8	Vaccini anti-SARS-CoV-2	B-184		<i>Concetta Ilenia Palermo, Guido Scalia</i>	
53.9	Preparare il mondo all'emergenza di nuovi virus patogeni	B-185	57.1	Classificazione e tipi	B-213
54	Togaviridae	B-186	57.2	Struttura e morfologia	B-214
	<i>Patrizia Bagnarelli</i>		57.3	Replicazione	B-215
54.1	Classificazione	B-186	57.4	Patogenesi e manifestazioni cliniche – Patogenicità	B-215
54.2	Struttura	B-186		Lassa virus	B-216
54.3	Replicazione	B-187		Virus della coriomeningite linfocitaria	B-216
54.4	Meccanismi patogenetici – Patologie associate all'infezione	B-189		Junin virus	B-217
54.5	Diagnosi di laboratorio	B-191		Machupo, Guanarito, Sabia	B-217
54.6	Epidemiologia – Vaccini	B-192	57.5	Epidemiologia	B-217
55	Picornaviridae	B-193	57.6	Diagnosi	B-217
	<i>Alessandra Pierangeli</i>		57.7	Terapia e profilassi	B-217
55.1	Classificazione	B-193	58	Bunyaviridae	B-219
55.2	Struttura	B-193		<i>Concetta Ilenia Palermo, Guido Scalia</i>	
55.3	Replicazione	B-194	58.1	Classificazione dei bunyavirus	B-219
			58.2	Struttura e morfologia	B-220
			58.3	Replicazione	B-221
			58.4	Patogenesi e manifestazioni cliniche – Patogenicità	B-222
			58.5	Trasmissione ed epidemiologia	B-223
			58.6	Diagnosi	B-223
			58.7	Terapia e profilassi	B-224

- 59 Filovirus** B-225
Guido Antonelli, Fabrizio Maggi
- 59.1 Virus Ebola (EBOV)** B-225
Struttura B-225
Replicazione B-226
Meccanismi patogenetici – Patologie associate all’infezione B-227
Diagnosi di laboratorio B-229
Epidemiologia – Immunità B-229
- 59.2 Virus di Marburg (MARV)** B-231
- 60 Hepeviridae** B-232
Patrizia Bagnarelli
- 60.1 Classificazione** B-232
- 60.2 Morfologia e struttura** B-233
- 60.3 Replicazione** B-235
- 60.4 Meccanismi patogenetici – Patologie associate all’infezione** B-236
- 60.5 Diagnosi di laboratorio** B-238
- 60.6 Epidemiologia** B-238
- 60.7 Terapia e profilassi** B-239
- 61 Astroviridae** B-241
Roberta Rizzo, Dario Di Luca
- 61.1 Classificazione** B-241
- 61.2 Struttura del virione e genoma** B-241
- 61.3 Replicazione** B-242
- 61.4 Patogenesi** B-243
- 61.5 Epidemiologia** B-244
- 61.6 Diagnosi di laboratorio** B-245
- 61.7 Terapia** B-245
- 62 Retroviridae: classificazione e HTLV** B-247
Guido Antonelli, Laura Mazzuti
- 62.1 Retroviridae** B-247
Classificazione B-247
- 62.2 HTLV-1 e HTLV-2** B-248
Classificazione B-248
Struttura e morfologia B-248
Replicazione B-250
Variabilità genetica B-251
Epidemiologia B-252
Trasmissione B-252
Patologie associate a HTLV-1 B-252
Patologie associate a HTLV-2 B-253
Diagnosi B-253
Terapia e vaccini B-253
- 63 Lentivirus di interesse umano: HIV-1 e HIV-2** B-255
Carlo Federico Perno, Guido Antonelli
- 63.1 Classificazione** B-255
- 63.2 Struttura e morfologia** B-256
Genoma e proteine B-258
Geni regolatori B-260
Tropismo cellulare e recettori virali B-262
- 63.3 Replicazione** B-264
Adsorbimento e penetrazione B-264
Trascrizione dell’RNA in DNA B-264
Integrazione del DNA B-266
Sintesi delle proteine – Maturazione dei virioni B-266
- 63.4 Patogenesi** B-267
- 63.5 Effetto sulla cellula e meccanismi patogenetici** B-267
- 63.6 Storia naturale dell’infezione e manifestazioni cliniche** B-268
- 63.7 Diagnosi di laboratorio** B-270
- 63.8 Epidemiologia** B-272
- 63.9 Terapia** B-273
- 63.10 Vaccini** B-277
- 64 Hepadnaviridae** B-279
Massimo Clementi
- 64.1 Struttura** B-280
Organizzazione del genoma e proteine virali B-280
- 64.2 Replicazione** B-282
Varianti virali B-283
- 64.3 Patogenesi** B-283
HBV e carcinoma primitivo del fegato B-284
- 64.4 Manifestazioni cliniche e diagnosi virologica** B-284
Infezione da HBV a basso livello replicativo e infezione “oculta” da HBV B-285
- 64.5 Il vaccino contro l’infezione da HBV** B-285
- 64.6 Terapia dell’infezione da HBV** B-285
- 65 Viroidi e virus dell’epatite D** B-287
Aldo Manzin
- 65.1 Virus dell’epatite D (HDV)** B-287
- 65.2 Struttura del virione e organizzazione del genoma** B-288
- 65.3 Ciclo replicativo** B-289
- 65.4 Patogenesi e immunità – Manifestazioni cliniche** B-290

65.5	Epidemiologia	B-291	68.4	Meccanismi di evasione dal sistema IFN	B-318
65.6	Diagnosi	B-292	68.5	IFN e immunità	B-319
65.7	Terapia	B-293	68.6	Applicazioni terapeutiche del sistema IFN	B-321
66	Prioni	B-294	69	Vaccini antivirali	B-322
	<i>Maurizio Pocchiari</i>			<i>Nicasio Mancini</i>	
66.1	Classificazione	B-294	69.1	I vaccini a virus attenuato	B-323
66.2	Struttura	B-294	69.2	I vaccini a virus inattivato	B-324
66.3	Replicazione	B-294	69.3	L'ingegneria genetica e i vaccini	B-325
66.4	Meccanismi patogenetici	B-295	69.4	Vaccini <i>epitope-based</i>	B-325
66.5	Manifestazioni cliniche	B-296	69.5	Principali vaccini antivirali in uso	B-326
	Principali EST animali	B-297		Vaccino anti-morbillo, anti-parotite e anti-rosolia	B-326
	Malattia cronica debilitante dei cervidi	B-297		Vaccino anti-poliomielite	B-326
	Malattia di Creutzfeldt-Jakob e altre EST dell'uomo	B-297		Vaccino anti-epatite A	B-328
66.6	Diagnosi	B-298		Vaccino anti-influenza	B-328
66.7	Epidemiologia	B-299		Vaccino anti-epatite B	B-329
66.8	Cenni di terapia	B-300		Vaccino anti-rotavirus	B-330
66.9	Immunità e vaccini	B-302		Vaccino anti-papillomavirus	B-330
67	Farmaci antivirali	B-304	70	Vettori virali nelle biotecnologie mediche	B-331
	<i>Guido Antonelli, Ombretta Turriziani</i>			<i>Mauro Pistello</i>	
67.1	Inibitori dell'entrata	B-304	70.1	Nuove tecniche di manipolazione genetica e loro impatto nell'uso dei vettori virali	B-332
	Inibitori della fusione	B-304	70.2	Vettori retrovirali e lentivirali	B-336
	Inibitori dei corecettori	B-305		Vettori retrovirali	B-336
67.2	Inibitori della scapsidazione	B-305		Vettori lentivirali	B-338
	Amantadina	B-305	70.3	Vettori adenovirali	B-339
	Rimantadina	B-306	70.4	Vettori adeno-associati	B-341
67.3	Inibitori della sintesi degli acidi nucleici virali	B-306	70.5	Vettori erpetici	B-342
	Inibitori della DNA polimerasi virale	B-306	70.6	Vettori poxvirali	B-343
	Inibitori della trascrittasi inversa (RT)	B-308	70.7	Vettori da altri virus	B-343
	Inibitori della RNA polimerasi-RNA dipendente (RpRd)	B-309	70.8	Applicazione e prospettive dei vettori virali in campo biomedico	B-343
67.4	Inibitori dell'integrasi	B-309			
67.5	Inibitori delle proteasi	B-310			
67.6	Inibitori del rilascio	B-310			
67.7	Nuovi bersagli della terapia antivirale	B-311			
67.8	Resistenza ai farmaci e terapia combinata	B-311			
67.9	Altri tipi di intervento	B-312			
68	Sistema interferon	B-313			
	<i>Carolina Scagnolari</i>				
68.1	Proprietà del sistema IFN	B-313	71	Micologia generale	C-1
68.2	Induzione dell'IFN	B-314		<i>Maurizio Sanguinetti, Brunella Posteraro</i>	
68.3	Meccanismo d'azione dell'IFN	B-315	71.1	Generalità sui funghi	C-1
			71.2	Riproduzione dei funghi	C-3
			71.3	Classificazione dei funghi	C-6
			71.4	Cellula fungina	C-9

C MICOLOGIA MEDICA

Parete cellulare	C-10	Leishmaniosi cutanea e viscerale	D-11
71.5 Ecologia, patogenicità e virulenza dei funghi	C-13	Tripanosomiasi africana o “malattia del sonno”	D-14
72 Micologia	C-18	Tripanosomiasi americana o “morbo di Chagas”	D-16
<i>Maurizio Sanguinetti, Brunella Posteraro</i>		Toxoplasmosi	D-18
72.1 Classificazione delle micosi	C-18	Malaria	D-21
Micosi superficiali	C-18	74.5 Metazoi	D-28
Micosi cutanee	C-19	74.6 Elminti intestinali	D-29
Micosi sottocutanee	C-20	Clonorchiasi e opistorchiasi	D-29
Micosi profonde	C-21	Teniasi	D-30
72.2 Istoplasmosi	C-22	74.7 Nematodi intestinali	D-33
72.3 Coccidioidomicosi	C-25	Tricuriasi	D-33
72.4 Criptococchi	C-28	Ascaridiosi	D-34
72.5 Candidosi	C-31	Anchilostomiasi	D-35
72.6 Aspergilloso	C-34	Ossiuriasi (“verme dei bambini”)	D-37
73 Farmaci antifungini	C-41	74.8 Elminti tissutali	D-38
<i>Giulia Morace, Elisa Borghi</i>		Schistosomiasi intestinale da <i>Schistosoma mansoni</i> e schistosomiasi vescicale da <i>Schistosoma haematobium</i>	D-38
73.1 Meccanismo d’azione	C-41	Idatidosi da <i>Echinococcus granulosus</i>	D-41
73.2 Antifungini sistemici	C-42	74.9 Nematodi tissutali	D-42
Echinocandine	C-42	Elefantiasi tropicale da <i>Wuchereria bancrofti</i> e <i>Brugia malayi</i>	D-43
Polieni	C-42	Oncocercosi o “cecità fluviale” da <i>Onchocerca volvulus</i>	D-45
(Tri)azoli	C-44	Dracunculosi da <i>Dracunculus medinensis</i> (“verme di Guinea”)	D-46
5-fluorocitosina	C-45	Trichinellosi da specie del genere <i>Trichinella</i>	D-47
Determinazione <i>in vitro</i> dell’attività dei farmaci antifungini e interpretazione dei risultati	C-45	74.10 Artropodi	D-48
Farmaco-tolleranza e biofilm	C-45	74.11 Chelicerati	D-49
<i>Candida auris</i> , fungo emergente	C-46	Ordine Acarina	D-49
		Zecche dure	D-49
		Zecche molli	D-50
		Scabbia da <i>Sarcoptes scabiei</i>	D-50
		74.12 Insetti	D-50
		Pediculosi	D-52
		Pulci	D-54
		Tunga penetrans	D-54
		Cimici	D-55
		Ditteri	D-55
		Ditteri Nematoceri	D-55
		Zanzare	D-55
		Ditteri Brachiceri	D-56
		Tafani	D-56
		Mosche	D-57

D PARASSITOLOGIA MEDICA

74 Parassitologia generale

Fabrizio Lombardo, Vincenzo Petrarca, David Modiano

74.1 Generalità sui parassiti	D-1
74.2 Protozoi	D-3
74.3 Protozoi intestinali e uro-genitali	D-3
Amebiasi o “dissenteria amebica”	D-3
Giardiasi	D-6
Criptosporidiosi	D-8
Tricomoniasi	D-10
74.4 Protozoi tissutali: emoflagellati (<i>Leishmania</i> e <i>Trypanosoma</i>)	D-11

E APPENDICE**75 Microbi e microbiologi ieri e oggi:
la storia della Microbiologia***Giuseppe Cornaglia, Guido Antonelli*

75.1 Centralità della Microbiologia	E-1
75.2 Dall'epoca classica al Medioevo	E-1
75.3 Dal Rinascimento alle prime evidenze sperimentali	E-2
75.4 Dal secolo dei lumi al secolo della Microbiologia	E-2
75.5 L'affermarsi della teoria dei germi	E-3
75.6 Il secolo della chemioterapia	E-4
75.7 L'avvento della doppia elica e della biologia molecolare	E-4
75.8 Il turno dei virus	E-5
75.9 Nuove tecniche, nuovi microrganismi	E-5
75.10 One Health, once again	E-8
75.11 Storia dei microrganismi e storia dell'uomo	E-8

76 Sterilizzazione e disinfezione

E-10

*Carlo Zagaglia, Daniela Scribano***76.1 Sterilizzazione**

E-10

Sterilizzazione mediante calore	E-10
Controlli di sterilizzazione in autoclave	E-13
Pastorizzazione	E-13
Filtrazione	E-13
Radiazioni	E-15

76.2 Disinfezione

E-16

Principali disinfettanti e antisettici	E-17
--	------

**77 Emergenza e riemersione
dei microrganismi patogeni
e delle malattie infettive**

E-22

*Guido Antonelli, Massimo Clementi**Fonti iconografiche*

F-1

Indice analitico

F-3

Autori

PROF. GUIDO ANTONELLI

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA PATRIZIA BAGNARELLI

Università Politecnica delle Marche

PROF.SSA GIOVANNA BATONI

Università di Pisa

PROF.SSA CONCETTA BENINATI

Università degli Studi di Messina

PROF.SSA ELISABETTA BLASI

Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

PROF.SSA ELISA BORGHI

Università degli Studi di Milano

PROF. MARIO CAMPA†

Università di Pisa

PROF. PIETRO CAPPUCCINELLI

Università degli Studi di Sassari

PROF.SSA ROSSANA CAVALLO

Università degli Studi di Torino

PROF. CLAUDIO CERPELLI

Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

PROF. MASSIMO CLEMENTI

Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

DOTT. NICOLA CLEMENTI

Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

PROF.SSA ROBERTA COLICCHIO

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

PROF.SSA MARIA PIA CONTE

La Sapienza Università di Roma

PROF. GIUSEPPE CORNAGLIA†

Università degli Studi di Verona

PROF.SSA CRISTINA COSTA

Università degli Studi di Torino

PROF.SSA MARIA GRAZIA CUSI

Università degli Studi di Siena

PROF. GIOVANNI DELOGU

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

PROF. DARIO DI LUCA

Università degli Studi di Ferrara

DOTT.SSA LUCILLA DOLZANI

Università degli Studi di Trieste

DOTT.SSA TERESA FASCIANA

Università degli Studi di Palermo

PROF. PIER LUIGI FIORI

Università degli Studi di Sassari

PROF.SSA MARISA GARIGLIO

Università degli Studi del Piemonte Orientale

PROF. MASSIMO GENTILE

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA EMILIA GHELARDI

Università di Pisa

PROF. GIOVANNI GHERARDI

Università Campus-Biomedico, Roma

PROF.SSA ANNA GIAMMANCO

Università degli Studi di Palermo

PROF.SSA ALESSANDRA GIORDANO

Sapienza Università di Roma

PROF. FRANCESCO IANNELLI

Università degli Studi di Siena

DOTT.SSA CRISTINA LAGATOLLA

Università degli Studi di Trieste

PROF. FABRIZIO LOMBARDO

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA ANTONELLA LUPETTI

Università di Pisa

PROF. FABRIZIO MAGGI

Università di Pisa

PROF. NICASIO MANCINI

Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

PROF. ALDO MANZIN

Università degli Studi di Cagliari

PROF.SSA ANNA MARCHESE

Università degli Studi di Genova

DOTT.SSA LAURA MAZZUTI

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA DONATA MEDAGLINI

Università degli Studi di Siena

PROF. STEFANO MENZO

Università Politecnica delle Marche

PROF.SSA ROBERTA MIGLIAVACCA

Università degli Studi di Pavia

PROF. GIUSEPPE MIRAGLIOTTA

Università degli Studi di Bari

PROF. DAVID MODIANO

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA GIULIA MORACE

Università degli Studi di Milano

PROF.SSA ADRIANA MOSCA

Università degli Studi di Bari

PROF. MAURO NICOLETTI

Sapienza Università di Roma

DOTT.SSA CHIARA PAGLIUCA

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

DOTT.SSA CONCETTA ILENIA PALERMO

Università degli Studi di Catania

PROF.SSA LUCIA PALLECCHI

Università degli Studi di Siena

PROF. SAMUELE PEPPOLONI

Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

PROF. CARLO FEDERICO PERNO

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

PROF. VINCENZO PETRARCA

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA ALESSANDRA PIERANGELI

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA VALERIA ANTONIETTA PIETROPAOLO

Sapienza Università di Roma

PROF. MAURO PISTELLO

Università di Pisa

PROF. MAURIZIO POCCHIARI

già Istituto superiore di Sanità

PROF.SSA BRUNELLA POSTERARO

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

PROF. GIANNI POZZI

Università degli Studi di Siena

PROF. GIAMMARCO RAPONI

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA PAOLA RAPPELLI

Università degli Studi di Sassari

PROF.SSA LAURA RINDI

Università di Pisa

PROF.SSA ELISABETTA RIVA

Università Campus-Biomedico, Roma

PROF.SSA ROBERTA RIZZO

Università degli Studi di Ferrara

PROF. GIAN MARIA ROSSOLINI

Università degli Studi di Firenze

PROF. SALVATORE RUBINO

Università degli Studi di Sassari

PROF.SSA PAOLA SALVATORE

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

PROF. MAURIZIO SANGUINETTI

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

PROF.SSA IOLANDA SANTINO

Sapienza Università di Roma

PROF. FRANCESCO SANTORO

Università degli Studi di Siena

PROF.SSA CAROLINA SCAGNOLARI

Sapienza Università di Roma

PROF. GUIDO SCALIA

Università degli Studi di Catania

PROF.SSA SERENA SCHIPPA

La Sapienza Università di Roma

PROF.SSA DANIELA SCRIBANO

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA SONIA SENESI

Università di Pisa

PROF.SSA ROSA SESSA

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA STEFANIA STEFANI

Università degli Studi di Catania

PROF. GIUSEPPE TETI

Università degli Studi di Messina

PROF.SSA MARIA TRANCASSINI

Sapienza Università di Roma

PROF.SSA OMBRETTA TURRIZIANI

Sapienza Università di Roma

PROF. SERGIO UZZAU

Università degli Studi di Sassari

PROF. CARLO ZAGAGLIA

Sapienza Università di Roma

Autori che hanno partecipato alla precedente edizione:

PROF.SSA EMANUELA BALESTRA†

(cap. *Retroviridae: Lentivirus e HIV*)

PROF. CARMELO BRUNO BRUNI†

(capp. *Patogenicità e virulenza, Neisseria*)

DOTT. FILIPPO CANDUCCI

(cap. *Rhabdoviridae*)

PROF. CARLO GARZELLI

(cap. *Micobatteri*)

PROF. SANTO LANDOLFO

(cap. *Herpesviridae*)

PROF.SSA MARIA MILICI

(cap. *Clamidie*)

PROF.SSA RACHELE NEGLIA

(capp. *Haemophilus, Bordetella, Brucella*)

PROF.SSA LAURA PAGANI

(cap. *Enterobacterales*)

PROF.SSA MARIA CARLA RE

(cap. *Retroviridae: classificazione e HTLV*)

PROF. ENRICO A. TONIN

(cap. *Pseudomonas e altri GNNF*)

PROF. ANTONIO TONIOLO

(cap. *Classificazione dei batteri*)

Prefazione alla quarta edizione

La quarta edizione di *Principi di Microbiologia Medica*, che vede la luce a circa cinque anni dalla precedente edizione, si presenta fortemente rinnovata. La revisione ha riguardato, anche se in misura diversa, tutte le sezioni in cui è articolato il volume: Batteriologia, Virologia, Micologia e Parassitologia.

La revisione del testo è rispettosa dell'avanzamento tumultuoso delle conoscenze in ambito microbiologico; inoltre è stata guidata, in questo caso più che nelle stesure precedenti, dalla consapevolezza che la Microbiologia medica è sempre più una disciplina dinamica, in continua evoluzione, anche metodologica e tecnologica, che mantiene e rafforza il rapporto diretto con le discipline cliniche. Nella revisione si è cercato di accentuare, oltre l'azione divulgativa, l'azione formativa della trattazione al fine di ovviare, per quanto possibile, al limite odierno dei testi universitari, che raramente riescono a rappresentare il punto di riferimento assoluto per una disciplina.

Anche la quarta edizione è caratterizzata da un elevato numero di autori e collaboratori, rappresentanti di una vasta e variegata componente della microbiologia italiana. Tale caratteristica, oltre ad essere garanzia di multidisciplinarietà e di aggiornamento puntuale, rappresenta motivo di grande soddisfazione per noi curatori perché crediamo di aver su-

scitato l'interesse di diverse componenti della microbiologia italiana intorno a un progetto comune. Ai vari Autori e Collaboratori (a cui va il nostro sentito riconoscimento) deve essere interamente attribuito quanto di nuovo e migliorato il lettore troverà in questa edizione.

È doveroso anche un ringraziamento ai Docenti che nelle varie università italiane hanno manifestato negli anni passati un lusinghiero interesse per il nostro testo e agli Studenti che, con il loro apprezzamento, ci hanno spinto a impegnarci ancora nel lavoro di revisione.

Un ringraziamento e un riconoscimento particolare, infine, all'Editore per averci esortato con determinazione a curare la nuova edizione e per l'impegno editoriale rilevante che ha consentito in breve tempo un sostanziale rinnovamento strutturale del volume con una veste tipografica sempre più funzionale e piacevole.

Settembre 2022

*Guido Antonelli
Massimo Clementi
Gianni Pozzi
Gian Maria Rossolini*

Introduzione alla Microbiologia medica

La finalità di questo testo è essenzialmente di aiuto alla didattica e vuole proporsi come supporto alla preparazione microbiologica dello studente dei corsi di laurea in Medicina e Chirurgia e di laurea e/o specializzazione in ambito sanitario.

La Microbiologia è la scienza che studia i microrganismi (dal greco *micros*, piccolo, e *bios*, vita). Per ragioni pratiche, dalla Microbiologia sono gemmate, nel tempo, branche specialistiche che sono sempre più cresciute fino a diventare discipline indipendenti: è possibile oggi distinguere una Microbiologia agro-alimentare, una Microbiologia veterinaria, una Microbiologia industriale, una Microbiologia ambientale e, ovviamente, una Microbiologia medica, la vasta disciplina che rappresenta l'oggetto di questo testo. La Microbiologia medica affronta i temi dei microrganismi patogeni per l'uomo e si articola, a sua volta e in relazione ai tipi di microrganismi studiati, in *Batteriologia medica* (la disciplina che studia i microrganismi procariotici patogeni per l'uomo), *Virologia medica* (i virus), *Micologia medica* (i miceti patogeni) e *Parassitologia medica* (i parassiti).

La Microbiologia medica è oggi una scienza matura ed evoluta in tutti i suoi aspetti. Come per molte altre discipline che si sono sviluppate negli ultimi decenni, il percorso attraverso cui questo evento di crescita si è realizzato è stato forse difforme per i diversi settori che la costituiscono. Malgrado ciò, soprattutto nell'era della medicina molecolare, si è reso vieppiù evidente (in particolare nell'approccio medico), il comune filo conduttore sotteso a tutta la Microbiologia medica. A questo particolare aspetto, che è un elemento caratterizzante della moderna Microbiologia medica, il presente testo ha voluto dare ampia visibilità, cercando di integrare

i contributi di scuole e realtà diverse della Microbiologia medica italiana.

Il testo è rivolto alla preparazione microbiologica dello studente di Medicina e ha mantenuto un'organizzazione generale di tipo tradizionale. Tuttavia, in linea con le più recenti esigenze didattiche e formative, si è scelto di conferire un taglio più diretto allo studio dei diversi patogeni, anche finalizzando maggiormente le parti definite di *Microbiologia generale*, rispetto ai testi per studenti di un recente passato. Gli aspetti generali sono stati infatti ridotti all'essenziale, cercando di offrire una visione conoscitiva e applicativa con l'obiettivo di fornire uno strumento concreto alla didattica microbiologica, piuttosto che di produrre l'ennesimo dotto trattato.

È indubbio che la Microbiologia medica si sia particolarmente arricchita quando ha utilizzato gli strumenti dell'analisi per crescere verso nuovi obiettivi. A questi aspetti, che hanno portato a una revisione importante della disciplina (revisione tuttora in corso), viene dedicato in tutto il testo uno spazio molto ampio che può aiutare nella comprensione dell'importanza dello studio dei determinanti di patogenicità, delle interazioni microrganismo-ospite e della risposta immune per definire le strategie diagnostiche, terapeutiche e preventive che competono al medico o al professionista in ambito sanitario.

Guido Antonelli
Massimo Clementi
Gianni Pozzi
Gian Maria Rossolini

A

**BATTERIOLOGIA
MEDICA**

Cellula batterica

I batteri sono microrganismi procarioti unicellulari, di piccole dimensioni (da frazioni di μm ad alcuni μm) e distinguibili tra loro per forma, sferica od ovale (**cocchi**), allungata (**bacilli** o **bastoncini**), a virgola (**vibrioni**), a spirale (**spirilli**), o molto allungata (**fusiforimi** e **filamenti**). Talvolta la lunghezza della cellula può essere breve e in questo caso assume un aspetto intermedio tra i cocci e i bacilli (**coccobacilli**). Le disposizioni più frequenti per quanto riguarda i cocci sono: diplococchi (cocchi disposti a coppie), streptococchi (cocchi uniti a formare catenelle), stafilococchi (cocchi uniti in ammassi), mentre i bacilli possono disporsi a formare lunghe catene o disporsi a palizzata o a lettere cinesi (corinebatteri) (fig. 2.1).

Al **microscopio ottico** la morfologia e la disposizione dei batteri può essere apprezzata utilizzando diversi tipi di preparazioni (a fresco oppure dopo colorazione del preparato). Per poter procedere alla colorazione di un materiale nel quale si vuole evidenziare la presenza di batteri, è necessario deporre una goccia di questo materiale su di un vetrino portaoggetto, lasciar evaporare completamente l'acqua, fissare al calore o con metanolo

la preparazione e infine colorare il preparato. Esistono varie colorazioni a seconda che si voglia effettuare una colorazione semplice, che prevede cioè l'utilizzo di un solo colorante (per es. blu di metilene, safranina o cristalvioletto), oppure differenziale o complessa, che prevede cioè l'utilizzo di più coloranti in tempi successivi. La colorazione differenziale più usata è quella di Gram (fig. 2.2).

I batteri gram-positivi incorporano il cristalvioletto (primo colorante) che non viene rilasciato neppure dopo decolorazione con alcol e quindi appaiono viola, mentre nei batteri gram-negativi il decolorante agisce dissolvendo la membrana esterna; il primo colorante (cristalvioletto) viene rilasciato dalla cellula che quindi incorporerà il secondo colorante (safranina) colorandosi di rosa-rosso.

L'**organizzazione cellulare** dei batteri è quella tipica **dei procarioti** (tab. 2.1 e fig. 2.3). Le numerose differenze strutturali e funzionali con gli eucarioti rappresentano la base della tossicità selettiva dei farmaci antibatterici. La cellula batterica comprende tipicamente **componenti fondamentali** (presenti in tutte le cellule

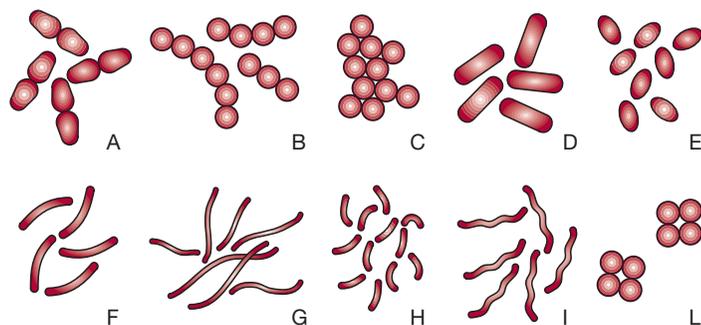
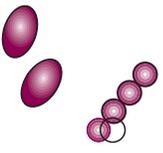


Figura 2.1 Morfologia delle cellule batteriche. **A.** Diplococchi; **B.** streptococchi; **C.** stafilococchi; **D.** bacilli; **E.** coccobacilli; **F.** fusiformi; **G.** filamenti; **H.** vibrioni; **I.** spirilli; **L.** sarcine.

Colorazione di Gram

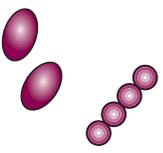
Fase 1 Ricoprire lo striscio fissato al calore con cristalvioletto per 1 minuto

Risultato:
Tutte le cellule si coloreranno di viola



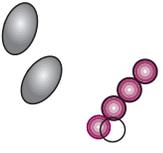
Fase 2 Aggiungere soluzione iodata per 1 minuto

Risultato:
Le cellule rimarranno viola



Fase 3 Decolorare in alcol per circa 20 secondi

Risultato:
Le cellule gram-positive risulteranno viola, quelle gram-negative incolori



Fase 4 Controcolorare con safranina per 1-2 minuti

Risultato:
Le cellule gram-positive (G⁺) risulteranno viola, quelle gram-negative (G⁻) avranno una tonalità da rosa a rosso

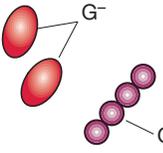


Figura 2.2 Colorazione di Gram. Lo spesso strato di peptidoglicano dei batteri gram-positivi trattiene il cristalvioletto anche dopo la decolorazione con alcol; il trattamento decolorante disperde invece la membrana esterna e rimuove il colorante dal sottile strato di peptidoglicano dei batteri gram-negativi.

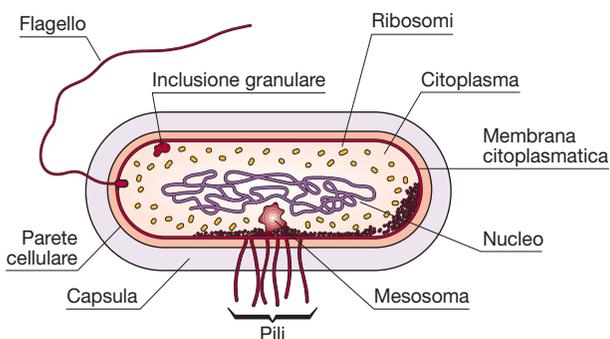


Figura 2.3 Rappresentazione schematica di una cellula batterica.

Tabella 2.1 Confronto tra procarioti ed eucarioti.

Caratteristiche	Eucarioti	Procarioti
Gruppi principali	Alghe, funghi, protozoi, piante e animali	Batteri
Dimensioni	>5 µm	Da 0,5 a 3,0 µm
Organizzazione nucleare	Nucleo con membrana, cromosomi, fuso mitotico, genoma diploide	Nessuna membrana nucleare, cromosoma unico, genoma aploide
Riproduzione	Sessuata e asessuata	Asessuata (scissione binaria)
Strutture citoplasmatiche	La membrana citoplasmatica contiene steroli, sono presenti mitocondri, corpi del Golgi, reticolo endoplasmico; i ribosomi hanno coefficiente di sedimentazione di 80S	La membrana citoplasmatica non contiene steroli (eccetto micoplasmi); sono assenti mitocondri, corpi del Golgi, reticolo endoplasmico; i ribosomi hanno coefficiente di sedimentazione di 70S
Parete	È presente solo nei funghi e nelle piante	Sempre presente ad eccezione dei micoplasmi; è formata da peptidoglicano, proteine, polisaccaridi e lipidi
Movimento	Flagelli complessi (struttura "9 + 2")	Flagelli semplici a unico filamento
Metabolismo	Limitata variabilità metabolica; reazioni di ossidoriduzione nei mitocondri	Numerose attività metaboliche con diverse fonti energetiche; respirazione aerobia, respirazione anaerobia, fermentazione; reazioni di ossidoriduzione a livello di membrana

e necessari per la sopravvivenza e la riproduzione della cellula batterica) e **componenti accessori** (presenti solo in alcuni casi e deputati a svolgere funzioni addizionali non fondamentali che tuttavia, in certe situazioni, possono essere determinanti per la virulenza e/o la resistenza agli antibiotici).

2.1 Componenti fondamentali

Citoplasma e cromosoma

Il **citoplasma batterico** è racchiuso dalla membrana cellulare (fig. 2.4) ed è rappresentato per l'80% da una fase acquosa di consistenza gelatinosa (gel colloidale) in cui sono immerse varie sostanze organiche in soluzione come zuccheri, proteine e lipidi, e inorganiche, come sali di calcio, magnesio, fosfati, solfati e oligoelementi; non sono presenti, a differenza delle cellule eucariotiche, mitocondri, complesso del Golgi, cloroplasti, lisosomi e reticolo endoplasmatico. L'RNA si può trovare in forma solubile (mRNA e tRNA) oppure legato ai ribosomi (rRNA). Nel citoplasma batterico sono presenti numerosi **ribosomi** che costituiscono il 40% del peso secco e contribuiscono a renderlo basofilo. Il ribosoma batterico ha un coefficiente di sedimentazione di 70 Svedberg (S) (diverso da quello delle cellule eucariotiche che è 80S) ed è composto da due subunità: 30S (formata da 21 proteine e una molecola di RNA 16S) e 50S (formata da 34 proteine e due molecole di RNA: 5S e 23S).

Il **cromosoma batterico** (noto anche come cromonema o nucleotide) è un'unica molecola di DNA a doppia elica circolare (fatta eccezione per le Borrelie, il cui genoma è lineare) che occupa il 10–15% del volume della cellula batterica. Non è presente un involucro nucleare a racchiudere il cromosoma. Per poter essere contenuto all'interno della cellula batterica il DNA (la cui lunghezza si stima essere circa 1100–1400 μm) è superavvolto dall'enzima DNA girasi (una speciale topoisomerasi di tipo II) che introduce dei superavvolgimenti negativi nel DNA.

Le topoisomerasi di tipo II creano delle interruzioni transitorie su entrambi i filamenti di DNA e poi le due catene vengono risaldate dal lato opposto dell'elica intatta creando così dei superavvolgimenti. I superavvolgimenti del DNA vengono invece rimossi ad opera di un altro enzima, la topoisomerasi I, che introduce un'interruzione in un solo filamento della doppia elica e provoca la rotazione di un filamento attorno all'altro.

Membrana citoplasmatica

Similmente alle cellule eucariotiche, anche la membrana delle cellule batteriche presenta una **struttura trilaminare** fosfolipidica dello spessore di circa 80 Å, costituita da un doppio strato (uno interno e uno esterno) simmetrico di natura idrofilica (estremità idrofile dei lipidi di membrana) intercalato da una lamina centrale lipidica costituita dalle catene idrofobe degli acidi grassi. La membrana citoplasmatica è composta per il 60–70% del suo peso secco da proteine e fosfolipidi, mentre sono assenti le

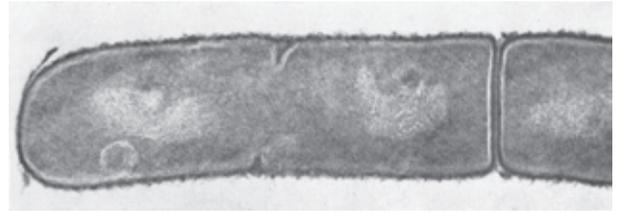


Figura 2.4 Ultrastruttura di *Bacillus subtilis*. La separazione tra le cellule neoformate non è stata ancora completata, mentre un nuovo setto si sta formando in corrispondenza del piano equatoriale. La membrana citoplasmatica, molto ben definitasi, continua con un piccolo mesosoma vescicolare in corrispondenza del setto in via di formazione, mentre un altro grande mesosoma lamellare è presente in prossimità di una regione dall'apparenza fibrillare contenente il cromosoma.

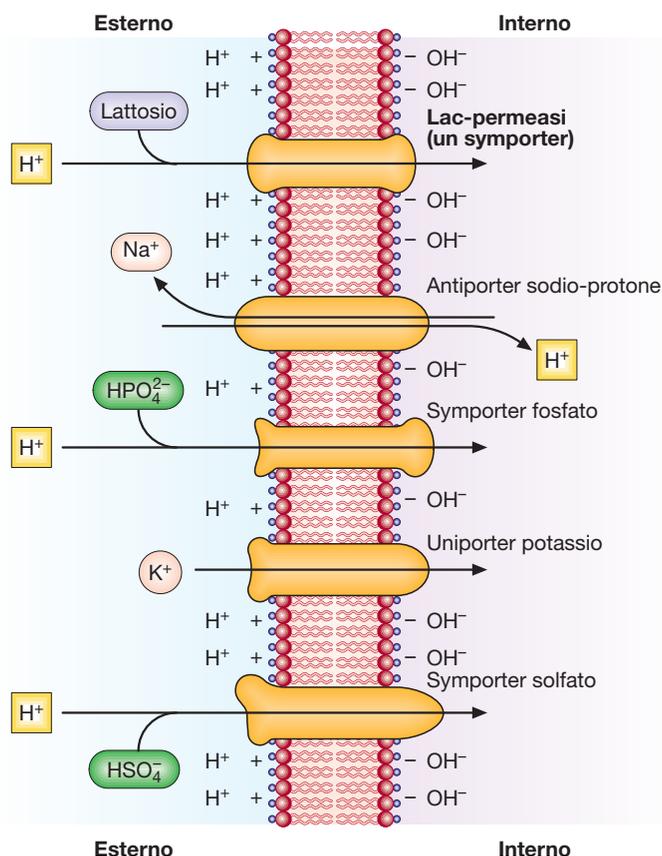
glicoproteine. Proteine integrali anfipatiche sono inserite nel doppio strato lipidico; proteine periferiche sono debolmente associate alla superficie della membrana. Nella membrana citoplasmatica, eccezion fatta per i micoplasmi, non sono presenti steroli ma sono presenti gli **opani**, composti policiclici che rinforzano la membrana rendendola più rigida.

Le funzioni della membrana citoplasmatica sono molteplici. Essa è una **barriera osmotica** che per diffusione passiva (meccanismo di trasporto che non richiede consumo di energia e in cui la velocità di assorbimento è direttamente proporzionale alla concentrazione della sostanza sul lato esterno della membrana) permette il passaggio di ossigeno, acqua e piccole molecole idrofobiche tra l'esterno e l'interno della cellula batterica, è sede dei meccanismi di trasporto attivo necessari per l'ingresso delle sostanze nutritive ed è sede dell'apparato per la produzione di energia (sistema di trasporto di elettroni, citocromi, F-ATPasi). L'acqua attraversa la membrana utilizzando canali proteici specifici chiamati **acquaporine**. Sulla membrana sono presenti enzimi per la sintesi dei lipidi e dei costituenti della parete (peptidoglicano ecc.), proteine che svolgono funzioni di trasporto (proteine carrier o permeasi) e pompe ioniche per il mantenimento del potenziale di membrana.

Si conoscono almeno tre tipi di meccanismi di trasporto attivo (trasporto semplice, traslocazione di gruppo e sistemi ABC), che richiedono tutti la partecipazione di proteine specifiche e un consumo di energia.

Il **trasporto semplice** si attua per mezzo di proteine (trasportatori) che attraversano la membrana (fig. 2.5). Il trasportatore è detto uniporter se trasporta un solo tipo di sostanza attraverso la membrana plasmatica, symporter quando trasporta contemporaneamente due molecole attraverso la membrana, entrambe nella stessa direzione, e antiporter se trasporta due molecole attraverso la membrana citoplasmatica ma in direzioni opposte. Un esempio di symporter è quello rappresentato dalla

Figura 2.5 Sistemi di trasporto associati alla membrana.



Lac-permeasi (**permeasi del lattosio**) in *Escherichia coli*, che trasporta lattosio e protoni all'interno della cellula batterica.

L'entrata di protoni all'interno della cellula riduce l'energia della forza proton-motrice che viene ristabilita attraverso le reazioni che liberano energia mentre il lattosio raggiunge una concentrazione tale da essere metabolizzato.

Il **meccanismo della traslocazione di gruppo** è un processo di trasporto durante il quale la sostanza che deve attraversare la membrana citoplasmatica viene modificata chimicamente. I meccanismi di traslocazione di gruppo maggiormente studiati riguardano il trasporto di zuccheri, quali il glucosio, il mannosio e il fruttosio, in *E. coli*. Il sistema che sta alla base della traslocazione di gruppo è costituito da una piccola proteina HPr e da quattro proteine enzimatiche (Enz I, IIa, IIb, IIc), che a partire dal fosfoenolpiruvato trasferiscono in sequenza un gruppo fosfato venendo alternativamente fosforilate e defosforilate sino alla proteina integrale di membrana, Enz IIc, che fosforila a sua volta lo zucchero. Le proteine HPr, Enz I e IIa sono proteine citoplasmatiche, mentre Enz IIb è una proteina legata alla superficie interna della

membrana. EnzII è l'unica proteina del sistema di traslocazione a essere specifica per ogni tipo di zucchero che deve attraversare la membrana. Grazie al sistema fosfotransferasico, una volta oltrepassata la membrana, gli zuccheri sono immediatamente disponibili a entrare in una via metabolica centrale.

Il **trasporto mediato dai sistemi ABC** utilizza proteine periplasmatiche, una proteina transmembranaria che funziona da canale di trasporto e un terzo componente citoplasmatico che fornisce l'energia necessaria, ottenuta per l'idrolisi dell'ATP; da questo deriva l'acronimo ABC (*ATP-binding cassette*). Nei germi gram-negativi le proteine di legame si trovano nel periplasma, mentre nei gram-positivi sono ancorate alla membrana; sono proteine specifiche e che possiedono un'elevata affinità per il loro substrato (pari o inferiore a $1 \mu\text{M}$). Il complesso che si forma tra proteina e substrato interagisce con la proteina transmembranaria e l'idrolisi dell'ATP fornisce l'energia necessaria per il trasporto.

La membrana cellulare è la sede delle reazioni che mediano il trasporto degli elettroni e la conservazione dell'energia cellulare derivata dalle reazioni di ossidazione. La separazione di cariche positive (H^+) e

Helicobacter

Giulio Bizzozero nel 1893 fu il primo medico a descrivere la presenza di batteri spiraliformi nello stomaco di mammiferi e successivamente, nel 1899, Pel correlò la presenza di disturbi gastrici in alcuni individui con la presenza nel succo gastrico di microrganismi spiraliformi. Tuttavia, soltanto nel 1983 fu stabilita definitivamente la correlazione fra presenza di batteri spiraliformi e ulcera gastrica quando Marshall e Warren dimostrarono, ingerendoli loro stessi, che questi batteri erano causa di infiammazione gastrica.

Oltre a questa dimostrazione – che soddisfaceva pienamente i criteri di Koch – fu dimostrata anche l'efficacia della terapia antibatterica, con eritromicina e bismuto, nel ridurre l'infiammazione gastrica. L'agente responsabile, inizialmente denominato *Campylobacter piloridis*, fu successivamente rinominato *Helicobacter pylori*, con la creazione quindi di un nuovo genere tassonomico.

30.1 Classificazione

Il genere *Helicobacter* appartiene all'ordine *Campylobacteriales*, famiglia *Helicobacteraceae*. Attualmente nel genere *Helicobacter* si comprendono circa 20 specie, ripartite in due gruppi capaci di colonizzare lo stomaco (specie gastriche) e organi quali fegato e intestino (specie enteroepatiche) (tab. 30.1).

30.2 *Helicobacter pylori*

■ Caratteristiche morfologiche e biochimiche

Come la maggior parte dei microrganismi del genere *Helicobacter*, *Helicobacter pylori* è un batterio gram-negativo, spiraliforme, microaerofilo, catalasi- e ossidasi-positivo, ureasi-positivo. È dotato di mobilità grazie alla presenza a un polo di flagelli in numero variabile da 1 a 6.

■ Caratteristiche colturali

L'atmosfera necessaria per la crescita richiede, oltre a una ridotta tensione di O₂ (microaerofilia), la presenza di CO₂ (5–10%) e un elevato grado di umidità. La temperatura ottimale di crescita è 37 °C. Sebbene l'habitat naturale sia la mucosa gastrica acida, il batterio sopravvive poco a pH <4, essendo in grado di crescere a un pH compreso fra 5,5 e 8,0 e in maniera ottimale a pH neutro. Tale capacità gli è conferita dalla produzione dell'enzima ureasi, che crea intorno al batterio un microambiente ideale alla sua crescita (vedi oltre).

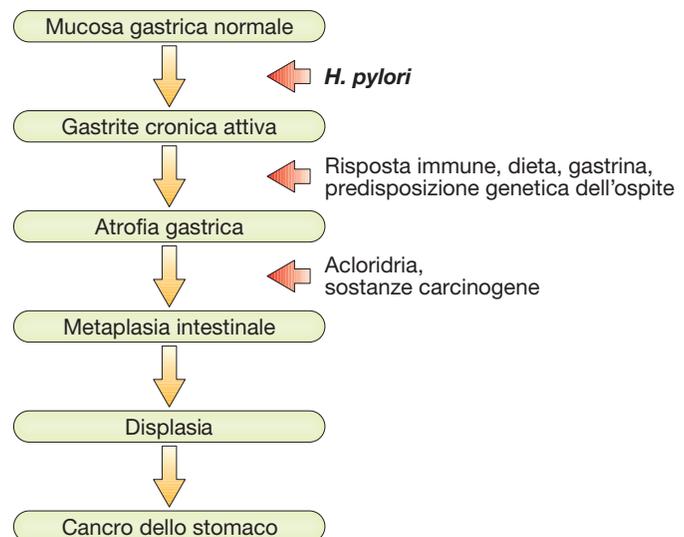
H. pylori è un microrganismo esigente e per la crescita richiede terreni ricchi come agar sangue o agar cioccolato. L'aggiunta di sostanze quali caseina, estratto di lievito, sangue defibrinato di cavallo (come nel terreno agar Brucella) nonché di antibiotici (vancomicina e acido nalidixico) e antimicotici (amfotericina B) per prevenire lo sviluppo di flora microbica contaminante, contribuisce a migliorare la possibilità di isolamento. In queste condizioni lo sviluppo di colonie è rilevabile in un periodo di tempo compreso fra un minimo di 3–4 giorni e un massimo di 8 giorni.

■ Epidemiologia e trasmissione dell'infezione

Secondo studi recenti la presenza di *Helicobacter pylori* nei Paesi in via di sviluppo coinvolge l'80% della popolazione, compresa quella giovanile, laddove nei Paesi industrializzati rimane al di sotto del 40%. Nell'ambito delle varie aree geografiche, la prevalenza di *H. pylori* è inversamente proporzionale alla situazione socioeconomica, in particolare alle condizioni di vita durante l'infanzia. Nei Paesi industrializzati la prevalenza dell'infezione è bassa nell'infanzia e tende a elevarsi con l'età. Tuttavia l'eradicazione dell'infezione nella popolazione e le migliorate condizioni socioeconomiche

Tabella 30.1 Principali specie del genere *Helicobacter*.

Specie	Ospite	Patologia
<i>Helicobacter</i> spp. gastriche:		
<i>H. pylori</i>	Uomo, primati	Gastrite, ulcera peptica, adenocarcinoma gastrico, linfoma MALT
<i>H. felis</i>	Gatto, cane, topo	Gastrite, adenocarcinoma nel topo
<i>H. mustelae</i>	Furetto	Gastrite, ulcera peptica, adenocarcinoma gastrico, linfoma MALT
<i>H. acinonychis</i>	Felini di grossa taglia	Gastrite, ulcera peptica
<i>H. heilmannii</i>	Uomo, gatto, cane, scimmia, topo	Gastrite, dispepsia, linfoma MALT
<i>Helicobacter</i> spp. enteroepatiche:		
<i>H. hepaticus</i>	Topo, roditori	Epatite, carcinoma epatocellulare

Figura 30.1 Ruolo di *H. pylori* e di altri fattori nella carcinogenesi gastrica.

stanno progressivamente abbassando la percentuale di infezione nei bambini.

L'infezione è attualmente ritenuta conseguenza della trasmissione attraverso la via orale. *H. pylori* è stato ritrovato nella saliva, nel vomito, nel reflusso gastrico e nelle feci (possibile trasmissione attraverso il circuito feco-orale). Tuttavia i meccanismi esatti di trasmissione dell'infezione non sono stati ancora definitivamente chiariti.

■ Patogenesi dell'infezione e malattie associate

Helicobacter pylori colonizza lo strato mucoso della parete gastrica dell'uomo provocando, nella maggior parte dei soggetti colonizzati, infiammazione gastrica cronica, superficiale, asintomatica. La colonizzazione cronica della mucosa gastrica assicura la presenza di un serbatoio di batteri indispensabile perché si sviluppi la patologia

gastrica. La persistenza dei batteri è legata alla mobilità che viene assicurata dalla presenza dei flagelli insieme con la capacità di produrre enzimi in grado di degradare la mucina gastrica.

In circa il 10% dei colonizzati possono nel tempo svilupparsi ulcere gastriche o duodenali. In una percentuale ancora minore si può sviluppare una forma tumorale (linfoma) a carico del tessuto linfoide associato alla mucosa gastrica (MALT): la patogenesi di questa degenerazione non è stata tuttavia ancora definitivamente chiarita. L'infezione da *H. pylori* è associata inoltre con atrofia della mucosa gastrica, che è a sua volta fattore predisponente allo sviluppo di adenocarcinoma gastrico (fig. 30.1).

Nel possibile sviluppo della patologia correlata a *H. pylori* vanno considerati fattori dell'ospite e ambientali da una parte e fattori propri del microorganismo dall'altra.

B

**VIROLOGIA
MEDICA**

Struttura e classificazione dei virus animali

Le ricerche di Watson e Crick (1956) hanno contribuito alla moderna definizione di virus come parassiti endocellulari obbligati la cui struttura di base è costituita sostanzialmente da un **acido nucleico (DNA o RNA)** racchiuso in un rivestimento di natura proteica denominato **capside**. Il genoma virale, trasferito da cellula a cellula, deve contenere le informazioni sufficienti per garantire la propria sopravvivenza e propagazione.

I virus si sono pertanto evoluti verso un efficiente e specifico impacchettamento tale da garantirne il trasferimento a una nuova cellula ospite. Le basi della struttura virale scaturiscono quindi dalle esigenze imposte da tali funzioni (impacchettamento e trasferimento) sull'evoluzione dell'architettura molecolare. La prima (e più semplice) esigenza è rappresentata dalla formazione di un involucro chiuso in grado di proteggere il genoma virale durante il passaggio da una cellula all'altra, la seconda dalla capacità del genoma di codificare per proteine strutturali senza esaurire la capacità codificante (economia genetica) e la terza dalla capacità di esprimere specifiche strategie di ingresso e liberazione dalla cellula ospite. I principi che regolano l'impacchettamento e l'assemblaggio delle proteine, la specificità di interazione proteina-proteina e la possibilità di subire cambiamenti conformazionali determinano i diversi tipi di struttura virale che oggi si riscontrano in natura.

L'utilizzo del microscopio elettronico e di specifiche tecniche di preparazione del materiale ci ha permesso di individuare una straordinaria varietà di virus sia in termini di forma che di dimensione (fig. 35.1).

35.1 Morfologia

La prima grande distinzione può essere fatta tra i cosiddetti **virus rivestiti** e **nudi** grazie alla presenza o meno di un doppio strato fosfolipidico (**pericapside** o **envelope**) che circonda il core interno (**nucleocapside**) formato dall'acido

nucleico racchiuso nel rivestimento proteico. Il rivestimento esterno, che viene acquisito attraverso l'estroffessione (gemmazione) dalle membrane cellulari, contiene proteine di derivazione cellulare e glicoproteine virus-specifiche (**antirecettori**) che hanno il compito di garantire l'ancoraggio del **virione** (particella virale completa) a specifici recettori della cellula ospite e di mediarne l'ingresso. Non essendoci involucro esterno, la capacità antirecettoriale dei virus nudi è legata alle proteine del capsido.

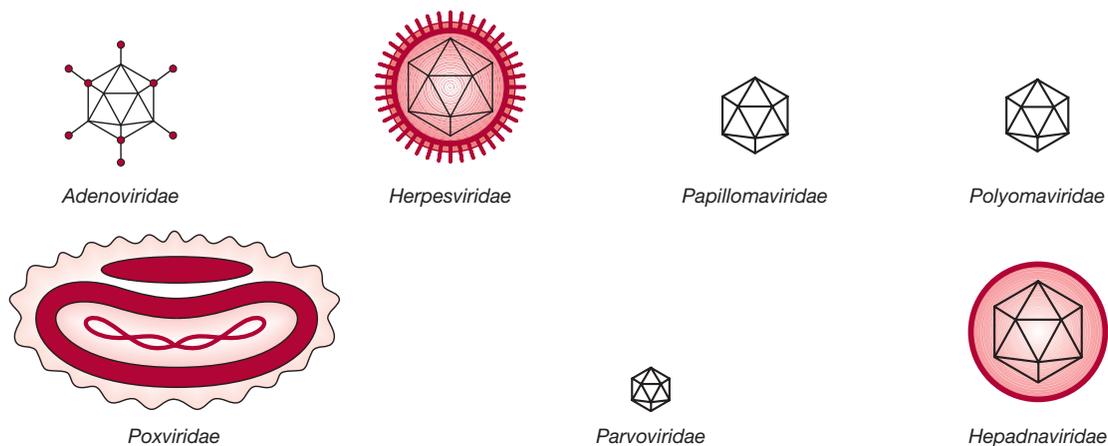
Come si dirà in seguito nel capitolo relativo alla replicazione virale (vedi Cap. 36), la presenza del pericapsido condiziona le modalità di ingresso e di rilascio dei virus.

La ristretta capacità codificante del genoma virale impone che il capsido debba essere necessariamente formato da un limitato tipo di proteine virus-specifiche, nei virus più piccoli addirittura da un singolo tipo. Ciò è possibile solo se le proteine destinate alla composizione del capsido sono in grado di autoassemblarsi secondo configurazioni tridimensionali simmetriche. Le diverse subunità proteiche che formano il capsido sono tenute insieme da legami non covalenti e si possono diversamente disporre secondo **strutture di tipo cubico-icosaedrico o elicoidale**.

Nella simmetria icosaedrica, le diverse unità morfologiche si dispongono a formare un guscio isometrico, ossia quasi-sferico, all'interno del quale è contenuto l'acido nucleico. Di contro, nella simmetria elicoidale, i singoli **protomeri** (unità proteiche) si distribuiscono secondo un asse elicoidale che segue l'andamento del genoma virale disposto all'interno, formando un contenitore dall'aspetto grossolanamente bastoncellare.

I virus a DNA possiedono prevalentemente una simmetria di tipo icosaedrico, mentre quelli a RNA possono assumere entrambe le simmetrie. Fanno eccezione, rispetto a quanto sopradescritto, i poxvirus (grandi virus a DNA), il cui virione possiede una struttura complessa non ancora completamente definita.

Virus a DNA



Virus a RNA

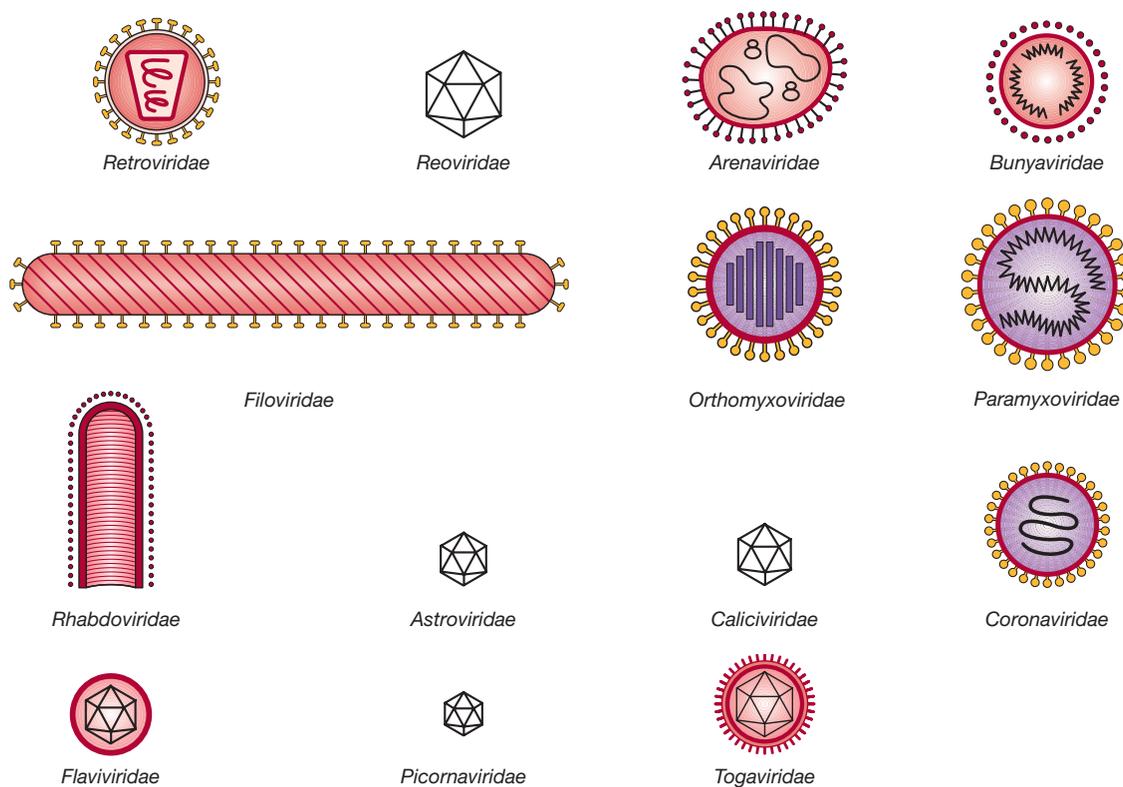


Figura 35.1 Rappresentazione schematica delle diverse famiglie di virus animali.

Simmetria cubico-icosaedrica

Nella simmetria cubica le catene polipeptidiche del capsidi si dispongono sulla superficie di un icosaedro virtuale in modo da formare un guscio isometrico.

L'icosaedro è una struttura geometrica con simmetria di tipo 5:3:2, composta da 20 facce triangolari equilatera

e 12 vertici. In particolare ci sono 6 assi di simmetria 5 che passano attraverso i vertici, 10 assi di simmetria 3 che passano attraverso ogni faccia e 15 assi di simmetria 2 che attraversano il centro di due lati opposti (fig. 35.2).

Le singole unità proteiche si riuniscono in gruppi preferenziali, ognuno dei quali forma una specifica unità morfologica chiamata **capsomero**. In maniera assi-

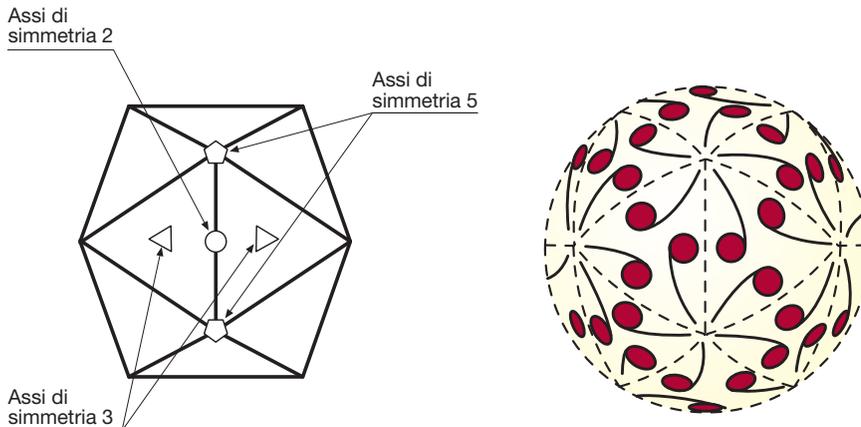


Figura 35.2 Forme icosaedriche e relativi assi di simmetria. I capsidi icosaedrici possono assumere sia forme poliedriche (sinistra) sia forme sferiche (destra).

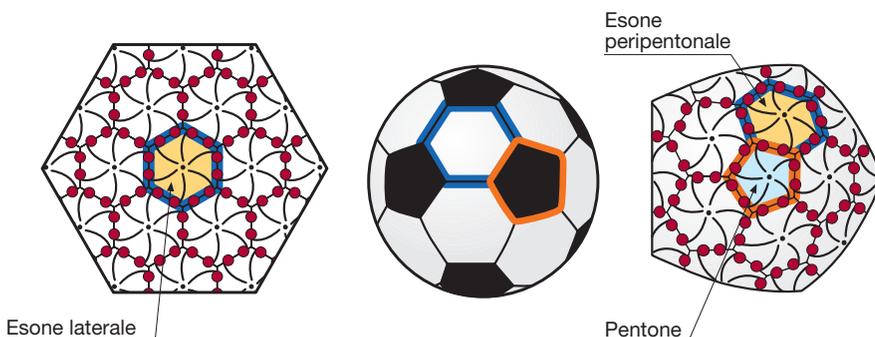


Figura 35.3 Forme icosaedriche e relativi capsomeri. A sinistra sono visibili gli esoni disposti sulla superficie laterale. A destra viene mostrato un pentone del vertice circondato da esoni peripentionali.

milabile a quella che si osserva in un pallone da calcio (fig. 35.3), i capsomeri che si associano ai vertici assumono una struttura con profilo pentagonale (**pentoni**), mentre quelli che si distribuiscono sulla superficie del virione presentano un profilo esagonale (**esoni**). I pentoni sono in genere circondati da cinque esoni che vengono definiti peripentionali. Nei virus di maggiori dimensioni, i pentoni sono formati da 5 subunità proteiche, mentre gli esoni da 6 unità. A seconda della loro dimensione, i virus a simmetria icosaedrica si differenziano per numero e distribuzione dei singoli esoni e pentoni.

Ai virus a simmetria icosaedrica appartengono sia virus nudi che rivestiti. I più piccoli virus animali finora identificati (parvovirus e picornavirus) possiedono un capsido di natura icosaedrica.

Simmetria elicoidale

Nei virus a simmetria elicoidale le singole unità protomeriche interagiscono tra loro e con l'acido nucleico a formare strutture tubulo-filamentose che possono essere rigide, come in alcuni virus vegetali (virus del mosaico del tabacco), o estremamente flessibili (orthomixovirus). La lunghezza

dell'elica è determinata dalla lunghezza dell'acido nucleico contenuto all'interno del capsido, mentre il diametro dal numero di unità contenute nella singola spirale (fig. 35.4). Ne consegue che i nucleocapsidi dei virus a simmetria elicoidale si differenziano per lunghezza, diametro, passo dell'elica e numero di protomeri per spirale.

A causa di un'intrinseca maggiore efficienza di impacchettamento dell'acido nucleico all'interno di cavità quasi-sferiche, le strutture isometriche si riscontrano in natura più frequentemente rispetto a quelle filamentose. Tuttavia, alcuni virus rivestiti a RNA (paramixovirus, orthomixovirus) possiedono capsidi a simmetria elicoidale che sono spiralizzati all'interno del virione e despiralizzati quando rilasciati all'esterno.

35.2 Struttura del genoma

Come menzionato, i virus possono essere dotati di genoma a DNA o a RNA. Il genoma virale è il depositario dell'informazione genetica e codifica per proteine con funzione differente: le **proteine strutturali**, che entrano a far parte del virione, e le **proteine funzionali**, che sono necessarie per la replicazione virale.

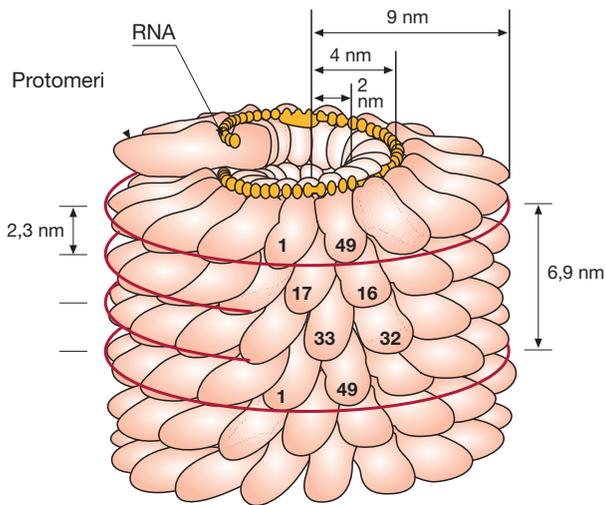


Figura 35.4 Struttura del virus del mosaico del tabacco. È evidente la simmetria di tipo elicoidale.

Virus a RNA (ribovirus)

La maggior parte dei virus animali conosciuti possiede un genoma a RNA, rappresentando pertanto l'unico esempio in natura di organismi in cui l'RNA funge da depositario dell'informazione genetica. I genomi a RNA sono generalmente più piccoli (7–30 kb) di quelli a DNA e le differenti famiglie di ribovirus mostrano una notevole diversità nella struttura del loro genoma. Tutte, eccetto i retrovirus, possiedono un **genoma aploide** che può essere monocatenario o bicatenario, lineare o circolare, monosegmentato o plurisegmentato (2–12 segmenti) e infine a polarità positiva, negativa o ambisenso. Ognuna di queste varianti genomiche produce differenze nelle modalità di replicazione, nell'espressione genica e nell'assemblaggio dei virioni.

L'**RNA a polarità positiva** contiene alle estremità 5' e 3' delle sequenze analoghe a quelle degli mRNA cellulari che consentono loro di essere direttamente letti come messaggeri dai ribosomi della cellula ospite. Al contrario, l'**RNA a polarità negativa** funge da stampo per una trascrittasi virale (RNA polimerasi-RNA dipendente) che media la formazione di un antigenoma (polarità+) e di altre molecole a polarità positiva in grado di fungere da messaggero.

Come noto, la **funzione RNA polimerasica-RNA dipendente** non fa parte delle attività trascrizionali della cellula ospite. Ne consegue che la particella matura dei virus a RNA a polarità negativa contiene un enzima virale in grado di espletare tale funzione al momento della liberazione dell'acido nucleico nella cellula infetta.

Nei virus a RNA a polarità positiva questo enzima viene prodotto tra le proteine non strutturali all'inizio del ciclo di replicazione.

Le RNA polimerasi-RNA dipendenti sono enzimi poco accurati che compiono numerosi errori durante il processo di trascrizione. Esse sono pertanto responsabili dell'elevata frequenza di mutazione e della variabilità che caratterizza i virus a RNA.

La differenza tra i virus a RNA positivo o negativo va oltre la polarità dell'acido nucleico contenuto nel virione. All'inizio del ciclo di replicazione, infatti, nei ribovirus a polarità positiva le proteine del capsido si dissociano completamente dal genoma virale in modo tale che quest'ultimo possa facilmente raggiungere i ribosomi ed essere letto come messaggero. Di contro, e come si capirà meglio nel capitolo relativo alla replicazione virale (*vedi* Cap. 36), i genomi a RNA a polarità negativa rimangono associati con le proteine del nucleocapsido sia all'interno delle particelle virali sia durante tutto il ciclo di replicazione, compreso il momento della replicazione dell'RNA. Queste differenze fondamentali possono essere attribuite al fatto che, mentre i genomi a RNA positivo devono soddisfare i criteri di traduzione delle proteine imposti dalla cellula ospite, i genomi a RNA negativo, dal momento che devono essere replicati ma non tradotti in proteine, devono soddisfare esclusivamente la richiesta di fungere da stampo per l'RNA polimerasi virale.

Virus a DNA (deossiribovirus)

Sette famiglie di virus (circa il 30%) possiedono un genoma a DNA. Con l'eccezione dei parvovirus e degli hepadnavirus, i cui genomi sono rispettivamente monocatenario e parzialmente bicatenario, i virus animali a DNA hanno tutti un **genoma aploide a doppio filamento**. La molecola di DNA può essere lineare (parvovirus, adenovirus, herpesvirus, poxvirus) o circolare (poliomavirus, papillomavirus, hepadnavirus) e le sue dimensioni variano enormemente all'interno delle differenti famiglie (da 5 kb per i parvovirus fino a circa 370 kb per i poxvirus).

Ancor più che per i virus a RNA, la grandezza del genoma dà misura della complessità del virione e della sua replicazione. I virus a DNA di piccole dimensioni (papillomavirus, parvovirus) possiedono infatti una complessità genetica paragonabile a quella dei ribovirus, mentre i virus più grandi (herpesvirus, poxvirus) possono codificare per più di 100 proteine differenti. La complessità del genoma riflette il grado di dipendenza della replicazione virale dalla cellula ospite. La replicazione virale dei parvovirus e dei papillomavirus prevede infatti un forte coinvolgimento da parte dell'apparato biosintetico cellulare, mentre virus geneticamente più complessi sono progressivamente più indipendenti dalle funzioni cellulari.

Coronaviridae

Alcuni virus a RNA hanno la caratteristica di realizzare con facilità il passaggio dalla specie che infettano naturalmente a una diversa, uomo incluso. Questo, di norma, avviene attraverso l'infezione di uno o più soggetti direttamente infettati dagli ospiti naturali (un evento definito **spillover**, tracimazione). Spesso il virus non si adatta al nuovo ospite e la prima diffusione termina spontaneamente. Tuttavia, in alcuni casi l'adattamento si realizza e si possono avere successivi casi d'infezione interumana. Avviene quello che è definito **salto di specie**. Le epidemie che nascono con queste modalità possono avere talvolta all'esordio caratteristiche di notevole gravità clinica, trattandosi di patogeni nuovi per la specie umana.

I virus appartenenti alla famiglia **Coronaviridae**, ma non soltanto loro (anche *Orthomixoviridae*, *Paramixoviridae*, vedere i rispettivi capitoli), hanno dato chiari esempi di essere in grado di sostenere con relativa facilità questa modalità di passaggio all'uomo da specie animali diverse. Lo studio di questo aspetto nei Coronavirus ci ha portato non solo a conoscere modalità di sviluppo di epidemie e pandemie nella specie umana che prima conoscevamo solo in parte, ma anche a sviluppare strategie per prevederle e possibilmente evitarle. La specie umana non può essere considerata, infatti, una *nicchia ecologica* autonoma, ma va inquadrata nell'intero ambiente in cui si muove e vive (*one health*; un unico modello di studio dall'ambiente all'uomo). Ciò non ha soltanto una valenza teorica, ma porta a ripercussioni pratiche di notevole importanza. Infatti, mentre è possibile pensare all'eradicazione di un virus che non ha serbatoi d'infezione diversi dall'uomo (come è avvenuto per il virus del vaiolo umano, o come potrebbe in futuro accadere per il virus della poliomielite, per il virus dell'epatite B e per i papillomavirus umani), è irrealistica l'idea di eradicare un virus che infetta l'uomo, ma che vive anche, contem-

poraneamente, in differenti specie animali e da esse può infettare di nuovo l'uomo.

53.1 **Coronaviridae e Coronavirus umani**

La famiglia *Coronaviridae* include due generi, **coronavirus** e **torovirus**, che presentano differenze sia morfologiche sia genetiche. I torovirus sono virus a trasmissione oro-fecale, frequentemente causa di gastroenterite in bovini ed equini. Torovirus sono stati isolati anche in casi di gastroenterite umana, ma si ritiene che questi stipiti isolati dall'uomo siano, in realtà, di diretta provenienza animale (zoonosi). I coronavirus (anch'essi, come i torovirus, virus a RNA a polarità positiva, provvisti di un involucro pericapsidico morfologicamente peculiare) sono molto più diffusi e infettano, oltre l'uomo, molte specie animali: polli, tacchini, pipistrelli e altre specie aviarie selvatiche, roditori, felini, cani, bovini, equini, suini. In questi animali i coronavirus si associano a **sindromi respiratorie** (sia delle alte sia delle basse vie aeree), **sindromi enteriche** (gastroenteriti), epatite, encefalite e, nei casi più gravi, sindrome multiorgano (infezione respiratoria-enterica più pleurite, pancreatite, peritonite, miocardite, nefrite, encefalite). Per l'elevata mortalità tra gli animali da allevamento, le infezioni da coronavirus hanno una notevole importanza economica in zootecnia. I pipistrelli, al contrario, che nelle diverse specie albergano almeno 70 diversi coronavirus, non ammalano per questa infezione.

I coronavirus animali e umani conosciuti sono suddivisi in 3 gruppi e in diversi sottogruppi. I gruppi 1 e 2 includono i virus isolati dall'uomo (**tab. 53.1**). Il sottogruppo 1b include il coronavirus umano 229E (**HCoV-229E**) e il coronavirus umano NL63 (**HCoV-NL63**). Il primo è principalmente coinvolto in infezioni delle prime vie aeree (riniti), il secondo può

Tabella 53.1 Classificazione dei principali coronavirus sulla base dell'analisi filogenetica.

Gruppo	Coronavirus	Specie animale infettata
1a	FCoV TGEV	Felini Maiale
1b	HCoV-229E HCoV-NL63 BtCoV-HKU2 BtCoV-1A-AFCD62 BtCoV-1B-AFCD307 BtCoV-HKU8-AFCD77 BtCoV-512-2005	Uomo Uomo Pipistrello Pipistrello Pipistrello Pipistrello Pipistrello
2a	HCoV-OC43 HCoV-HKU1 BCoV-VENT	Uomo Uomo Bovino
2b	SARS-CoV SARS-CoV-2 BtSARS-HKU3 BtSARS-Rm1 BtSARS-229-2005 BtCoV273-2005	Uomo Uomo Pipistrello Pipistrello Pipistrello Pipistrello
2c	MERS-CoV BtCoV-HKU4 BtCoV-HKU5 BtCoV-133-2005	Uomo Pipistrello Pipistrello Pipistrello
2d	BtCoV-HKU9.4 BtCoV-HKU9.1 BtCoV-HKU9.2 BtCoV-HKU9.3	Pipistrello Pipistrello Pipistrello Pipistrello
3	IBV	Pollo

essere l'agente eziologico d'infezioni anche delle basse vie (bronchioliti e polmoniti) della prima infanzia. Il sottogruppo 2b include **SARS-CoV** e **SARS-CoV-2**, mentre **MERS-CoV** appartiene, sulla base di questa classificazione genetica, al sottogruppo 2c. Nel sottogruppo 2a sono presenti altri due virus umani, **HCoV-OC43** e **HCoV-HKU1**, agenti eziologici d'infezioni delle prime vie aeree e di broncopolmoniti infantili. È interessante notare come in quasi tutti i gruppi siano presenti coronavirus identificati con il prefisso Bt; si tratta di coronavirus isolati dai pipistrelli (*bat*); vedremo più avanti il ruolo centrale che questi animali giocano nella diffusione di questi agenti infettivi (fig. 53.1).

Il nuovo coronavirus SARS-CoV-2, l'agente della pandemia iniziata nel dicembre 2019 in Cina, ha un'identità di sequenza del 79% con SARS-CoV e solo del 50% con MERS-CoV. La sua organizzazione genomica è simile a quella degli altri betacoronavirus. L'analisi filogenetica, infine, posiziona SARS-CoV-2, unitamente a SARS-CoV e ad altri virus correlati dei pipistrelli, nel sottogenere **sarbecovirus** del genere betacoronavirus.

Le principali caratteristiche comuni a questi virus sono di ordine morfologico-strutturale, replicativo e antigenico. I virioni esocellulari sono pleiomorfi, tipicamente di 100 nm di diametro (da 60 a 220 nm), recanti proiezioni superficiali a forma di clava lunghe circa 20 nm. Il genoma è costituito da un singolo filamento di RNA di circa 30 000 basi (si tratta dei più grandi virus a RNA) complessato con una proteina nucleocapsidica fosforilata (ribonucleoproteina elicoidale). Una proteina di superficie (Spike) ha il compito di legare il recettore cellulare agendo come trimero ed è glicosilata, mentre una proteina transmembrana (proteina M) è associata a un polipeptide e può essere glicosilata (fig. 53.2). Nel corso della replicazione si ha produzione di mRNA subgenomici coterminali 3' che si estendono per lunghezze differenti in direzione 5'. I virioni gemmano nel reticolo endoplasmatico all'interno del citoplasma e vengono successivamente veicolati all'esterno (fig. 53.3).

53.2 Struttura, strategia replicativa e proteine virali

I coronavirus, un genere della famiglia *Coronaviridae*, sono virus pleiomorfi, provvisti di envelope. La membrana pericapsidica contiene la glicoproteina di transmembrana **M**, la glicoproteina **S** (spike) e la proteina **E** (envelope) e ricopre un nucleocapside (**N**) flessibile. I coronavirus contengono una molecola di RNA a singolo filamento, a polarità positiva, provvista di un cap all'estremità 5', di taglia variabile tra 26 e 32 kb); non sono noti virus a RNA di taglia maggiore. Esso è costituito da un **singolo filamento di RNA a polarità positiva**, con un cap e un sito di poliadenilazione. L'organizzazione genica è simile in tutti i coronavirus, con un'ampia regione relativa ai geni non strutturali (Ns) all'estremità 5' e una successiva sequenza di regioni codificanti le proteine strutturali.

Nella loro forma extracellulare i coronavirus appaiono rotondeggianti, di dimensioni di 100–150 nm di diametro. In modo caratteristico, mostrano delle proiezioni alla superficie dell'envelope della lunghezza di circa 20 nm (fig. 53.4).

Tali proiezioni sono formate dalla **glicoproteina S** (*spike*), organizzata in due domini, **S1** e **S2**, che agisce come **omotrimero**. I trimeri di questa proteina formano delle strutture che, nel loro insieme, somigliano a una corona che circonda il virione. La proteina S di SARS-CoV-2 ha una taglia di 1273 amminoacidi, più lunga di quella di SARS-CoV (1255 amminoacidi) e degli altri sarbecovirus animali (da 1245 a 1269 amminoacidi). Essa ha una porzione posizionata sul dominio S1 denominata *receptor binding domain* (RBD) che lega il recettore. Una caratteristica di SARS-CoV-2 è l'inserzione di quattro ammino-

C

**MICOLOGIA
MEDICA**

Micologia generale

71.1 Generalità sui funghi

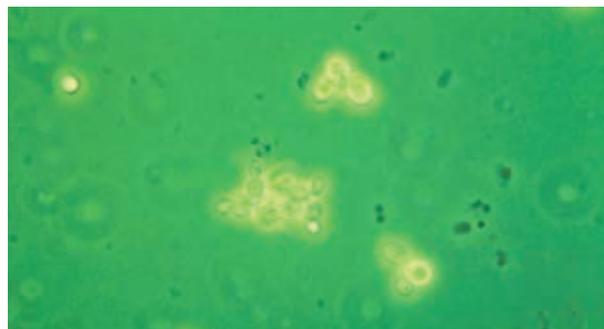
Nel corso del tempo sono state riconosciute e descritte più di 100 000 specie di funghi, a fronte di 1,5 milioni di specie stimate esistere in natura. Tuttavia, meno di 500 di queste specie sono state associate a malattia nell'uomo e non più di 100 sono in grado di causare infezione in individui altrimenti definiti "normali". Le rimanenti specie producono malattia in individui che siano debilitati o immunocompromessi.

I funghi formano un gruppo separato di organismi superiori, distinti dalle piante e dagli animali, che si differenziano dagli altri microrganismi per diversi aspetti. In primo luogo, le cellule fungine sono racchiuse da una **parete cellulare rigida**, composta per la maggior parte da **glucano** e **chitina**. Queste caratteristiche li contrappongono agli animali, che non hanno una parete cellulare, e alle piante, che hanno la cellulosa come principale componente della loro parete cellulare. In secondo luogo, i funghi sono **eterotrofi**, cioè mancano di clorofilla, e sono dipendenti dai composti di carbonio organico per la nutrizione.

Essi ottengono il loro nutrimento attraverso la secrezione di enzimi nel substrato a loro disposizione e ne assorbono i nutrienti rilasciati dopo averlo digerito. Tale peculiare forma di nutrizione è appunto una delle caratteristiche che fa sì che i funghi possano essere collocati in un regno separato. In terzo luogo, i funghi hanno una struttura più semplice rispetto alle piante e agli animali. Al loro interno non esiste una divisione delle cellule in organi e tessuti. L'unità di base strutturale dei funghi può essere una catena di cellule tubulari, simile a un filamento, denominata **ifa** (ife al plurale), oppure una **singola cellula** indipendente (fig. 71.1). Alcuni funghi patogeni dell'uomo e degli animali modificano la loro forma di crescita durante il processo di invasione cellulare. Tali



A



B

Figura 71.1 A. Ife fungine. B. Lieviti.

patogeni, definiti **dimorfici**, sviluppano due forme vegetative distinte morfologicamente: una forma invasiva (tissutale) a unica cellula gemmante, e una forma ifale, multicellulare, nell'ambiente.

Nei funghi multicellulari, il **tallo** (corpo vegetativo di un fungo) consiste sostanzialmente di una massa di ife ramificate, chiamata **micelio**. Ciascuna ifa ha una parete cellulare rigida e si accresce in lunghezza come risultato della crescita apicale.

Figura 71.2 A. Micelio settato di *Penicillium* (le frecce indicano i setti). B. Micelio non settato di *Rhizopus*. Ingrandimento 400x.

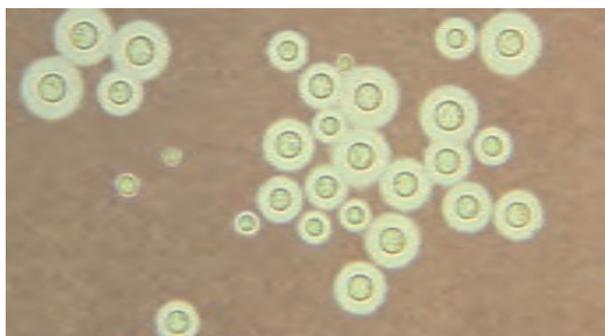
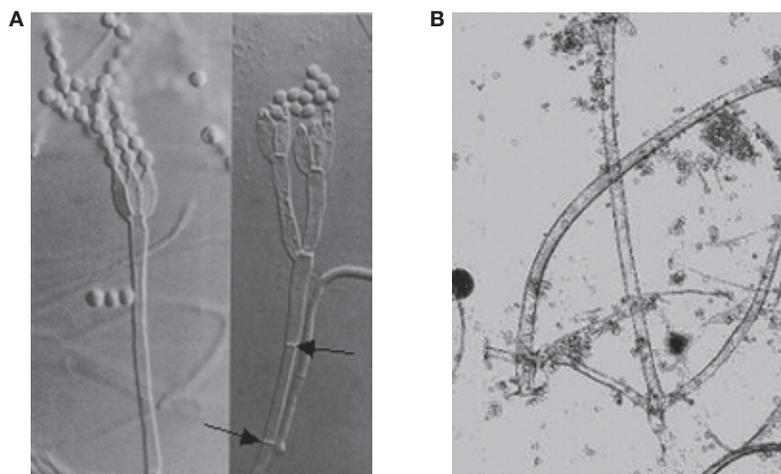


Figura 71.3 Il lievito *Cryptococcus neoformans* in gemmazione.



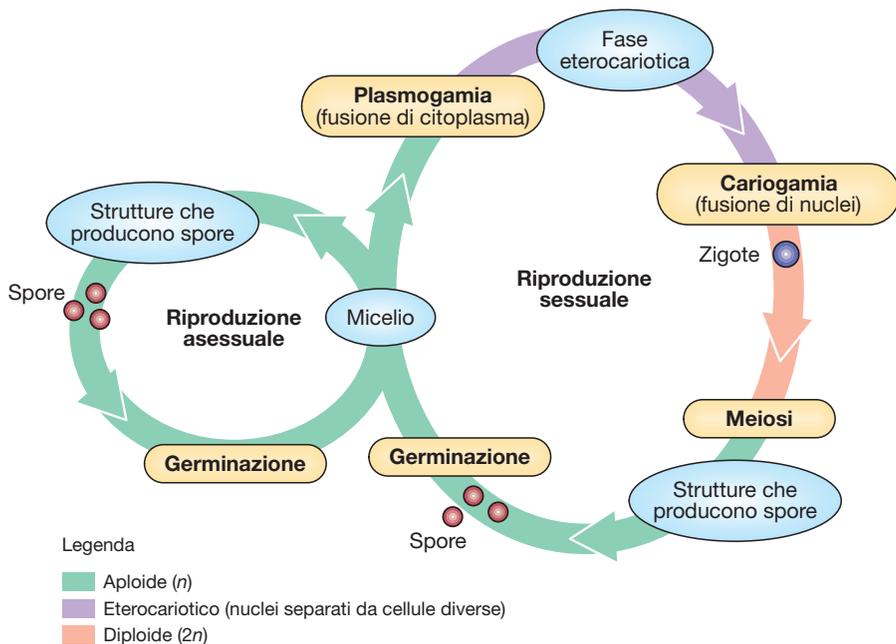
Figura 71.4 *Candida albicans* cresciuta su agar farina di mais-Tween. Le frecce indicano le clamidospore. Sono evidenti le pseudoife. Ingrandimento 400x.

struttura spesso reca le cellule riproduttive, o **spore**. Nei funghi più primitivi, le ife rimangono **asettate**, mentre nei gruppi più evoluti le ife sono **settate**, cioè separate da pareti intersecanti, dette **setti**, più o meno frequenti (fig. 71.2). In realtà, i setti presentano dei sottili pori centrali, per cui anche le ife settate sono **cenocitiche**, cioè i loro nuclei sono immersi in una massa continua di citoplasma. I funghi che esistono nella forma di micelio multicellulare (visibile al microscopio) sono chiamati comunemente **muffe**.

Molti funghi che esistono in forma di singole cellule indipendenti, detti **lieviti**, si propagano mediante **gemmazione**, cioè estromettendo cellule simili dalla loro superficie (fig. 71.3), anche se vi sono alcune specie che si dividono per **scissione** (o **fissione**) **binaria**, come fanno i batteri. La **gemma** (cellula figlia) può staccarsi dalla cellula che l'ha generata (cellula madre) oppure può rimanere attaccata alla cellula madre e produrre a sua volta una gemma, dando origine, in tal modo, a una catena di cellule. In certe condizioni, l'allungamento protratto della cellula madre prima della sua gemmazione genera una catena di cellule allungate, denominata **pseudoifa** (fig. 71.4).

In quarto luogo, i funghi si riproducono attraverso propaguli microscopici chiamati **spore**. La maggior parte delle spore origina da un processo asessuale. Le **spore asessuali** sono prodotte in grande quantità per assicurare la dispersione del microorganismo in nuovi habitat. Molti funghi sono anche in grado di compiere una **riproduzione sessuale**. In tale contesto, alcune specie sono capaci di formare strutture sessuali nelle loro colonie individuali e sono perciò dette **omotalliche**. La maggior parte delle specie, invece, sono **eterotalliche**, in quanto formano le loro strutture sessuali solo se due differenti

Le ife che penetrano nel terreno di coltura, da cui assorbono le sostanze nutritive, sono conosciute nell'insieme come **micelio vegetativo**, mentre quelle che si proiettano sulla superficie del terreno costituiscono il **micelio aereo** o **riproduttivo**, dal momento che quest'ultima



ceppi vengono in contatto per l'accoppiamento. Durante la riproduzione sessuale, la **meiosi** conduce alla produzione delle spore sessuali. In alcune specie, le spore sessuali si originano singolarmente su cellule specializzate e l'intera struttura è visibile microscopicamente. In altri casi, tuttavia, le spore sono prodotte in milioni in "corpi fruttiferi", come è il caso dei funghi eduli.

È importante infine sottolineare che il regno dei funghi è un antico, ampio e assai diversificato gruppo di organismi originatisi da un progenitore comune (detto in inglese *clade*), che racchiude muffe (*molds*), funghi eduli (*mushrooms*), licheni (organismi simbiotici derivati dall'associazione di un'alga o cianobatterio [autotrofo] e di un fungo), ruggini (*rusts*), fuliggini (*smuts*) e lieviti (*yeasts*). Nell'insieme, esso comprende eucarioti con cicli vitali alquanto diversi che hanno un ruolo considerevole nella biosfera, nell'industria alimentare/farmaceutica e nella medicina. Vi sono diversi motivi che rendono i funghi attraenti per i ricercatori. Molti funghi hanno una genetica aploide e quando messi in coltura sono pressoché immortali, e questo rende possibile associare fenotipi, anche complessi, con il genotipo più di quanto sia possibile fare con *Drosophila* (moscerino della frutta; organismo modello per la biologia degli animali) o con *Arabidopsis* (piccola angiosperma; organismo modello per la biologia delle piante). Un tipico genoma fungino ha una dimensione di 30–40 Mb (piccolo secondo gli standard eucariotici) e questo ha permesso ai funghi di diventare modelli per il sequenziamento di genomi eucariotici, così

come manipolazioni del DNA, quali trasformazione, distruzione e delezione di geni, sono diventate una pratica sperimentale routinaria. Nelle specie appartenenti ai due maggiori phyla (*Ascomycota* e *Basidiomycota*) descritti più avanti, il semplice, multicellulare sviluppo con tessuti differenziati supporta studi di trascrizione e traduzione genica in laboratorio e, addirittura, in natura.

71.2 Riproduzione dei funghi

Molti funghi attraversano un caratteristico ciclo vitale durante il quale possono esistere come organismi separati, che producono spore in maniera indipendente e aventi una morfologia molto diversa tra loro (**pleiomorfismo**). Tuttavia, le caratteristiche biochimiche e le proprietà fisiologiche di questi organismi separati rimangono per lo più identiche. Un importante tipo di pleiomorfismo riguarda l'esistenza in un fungo di entrambe le forme di crescita (o stadi), sessuale e asessuale. Ciascuna di queste forme può propagarsi in modo indipendente, formando, rispettivamente, talli sessuali e asessuali.

Il tallo che si propaga sessualmente è noto come il **teleomorfo** del fungo, mentre quello asessuale è l'**anamorfo**. L'organismo nel suo insieme viene detto **olomorfo** (fig. 71.5). Diversi funghi mostrano vari tipi di anamorfi che si propagano in modo indipendente, i quali sono perciò chiamati **sinanamorfi**.

I teleo- e (sin)anamorfi possono avere i loro nomi propri. Per esempio, la specie *Pseudallescheria boydii* è

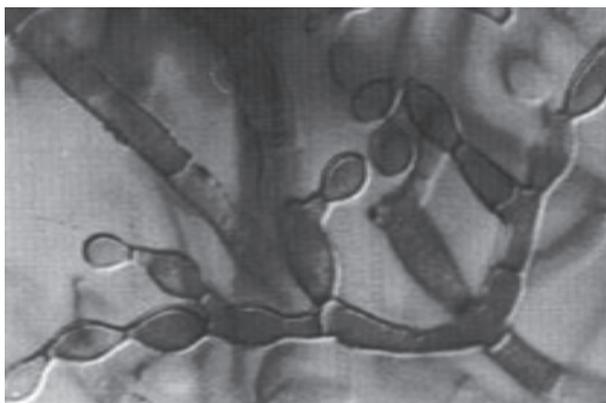


Figura 71.6 Conidiogenesi blastico-acropetala di *Cladosporium cladosporioides*. Ingrandimento 1600 \times .

nota anche con i nomi dei suoi sinanamorfi *Graphium eumorphum* e *Scedosporium apiospermum*; questi tre nomi si riferiscono a uno stesso, unico microrganismo.

Come anticipato sopra, le spore possono essere di due tipi: di derivazione sessuale (via meiosi) o asessuale (via mitosi). Vi è un numero considerevole di funghi importanti da un punto di vista medico che possono formare spore sessuali quando coltivati in laboratorio, poiché sono omotallici. Uno di essi è *P. boydii*, in cui non è inconsueto osservare strutture sessuali fruttifere e ascospore in una coltura di laboratorio. Diverso è il caso dei funghi, che per riprodursi sessualmente necessitano di due distinti individui compatibili per l'accoppiamento. Per esempio, nel coltivare ed esaminare i campioni clinici non ci si imbatte quasi mai nel teleomorfo (forma sessuale) di *Histoplasma capsulatum* varietà *capsulatum*, noto come *Ajellomyces capsulatus*, in quanto il fungo si sviluppa come muffa nella sua espressione anamorfica (asessuale), rappresentando perciò solo uno dei due tipi di coniuganti necessari per generare e rendere visibile il teleomorfo.

In ogni caso, le pietre miliari dell'identificazione dei funghi filamentosi rimangono l'osservazione e il riconoscimento delle spore asessuali che si producono in laboratorio. Per le muffe classificate nel phylum *Zygomycota*, il termine "spora" è usato sia per indicare le strutture sessuali sia per riferirsi ai propaguli asessuali, per esempio le sporangiospore prodotte dalla specie *Rhizopus arrhizus*, l'agente principale di zigomicosi nell'uomo. Per i funghi filamentosi mitosporici (già noti come Funghi Imperfetti, classe morfologica *Hyphomycetes*), tuttavia, il termine preferito per i propaguli asessuali (**mitospore**) è **conidio** (conidi al plurale).

La **conidiogenesi** si riferisce ai meccanismi attraverso i quali vengono prodotti e/o formati i **conidi**. Negli anni, i micologi hanno modificato, rivisto e generato sistemi

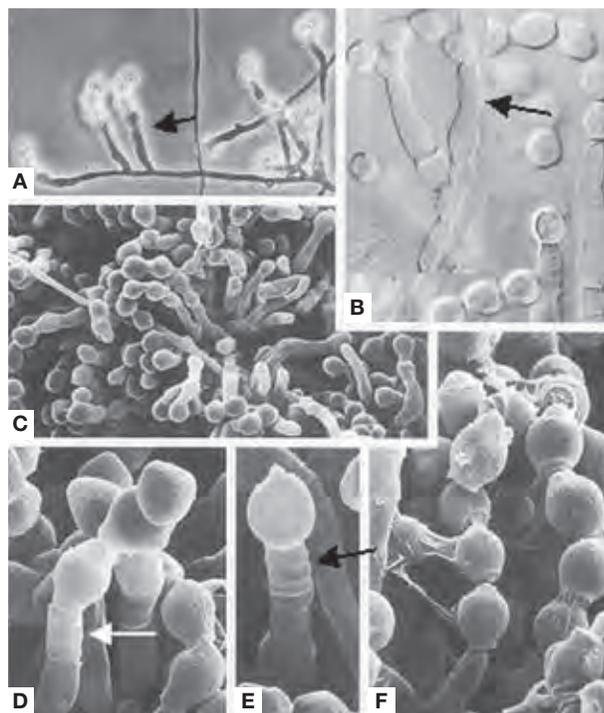


Figura 71.7 Conidiogenesi blastico-anellidica di *Scopulariopsis fusca*. Le frecce indicano le cicatrici ad anello delle cellule conidiogene. Ingrandimento: A: 512 \times ; B: 1600 \times ; C: 135 \times ; D: 3500 \times ; E: 4250 \times ; F: 3100 \times .

per il riconoscimento dei conidi, delle diverse strutture da cui essi originano (per es. **cellule conidiogene**, **conidiofore**) e del modo con cui essi si sviluppano (conidiogenesi), ma il contributo più autorevole si deve al Dr. Bryce Kendrick dell'Università di Waterloo alla fine degli anni '70 del secolo scorso. Le caratteristiche dei conidi, importanti ai fini identificativi, comprendono il colore, la forma e la presenza (tipo e numero) di setti, ma sono soprattutto le modalità usate dai funghi conidiali nel produrre le proprie spore a essere diventate elementi importanti di classificazione. Gli anamorfici mostrano due profili di sviluppo conidiale: **blastico** e **tallico**. Nell'ontogenesi conidiale blastica, il giovane conidio è riconoscibile prima che venga tagliato fuori da un setto (un'estensione del concetto di gemmazione). Nell'ontogenesi conidiale tallica viene formato un setto prima che la differenziazione del conidio abbia luogo. I conidi possono essere rilasciati secondo due vie: **schizolitica**, ovvero le metà di un doppio setto si dividono per rottura di uno strato membranoso intermedio rilasciando il conidio, e **rexlitica**, ovvero la parete esterna di una cellula al di sotto o tra i conidi si rompe e il conidio viene liberato.

Nel sistema kendrickiano vi sono otto differenti tipi di conidiogenesi, sei di tipo blastico e due di tipo tallico.

D

**PARASSITOLOGIA
MEDICA**

Parassitologia generale

74.1 Generalità sui parassiti

Il termine “parassita” deriva da un sostantivo greco antico che significa “colui che mangia insieme con”, attribuito a personaggi pubblici che venivano mantenuti a spese della comunità e poi, genericamente, a persone che vivevano a spese di qualcun altro. Quindi il termine greco e il nostro hanno significati abbastanza differenti: infatti, l’antico vocabolo indicava, almeno in origine, quello che noi oggi definiremmo “commensale”, ovvero chi mangia a spese di quello che chiamiamo “ospite” ma che non gli causa danni, mentre il nostro sostantivo indica qualcuno o qualcosa che vive a spese di un ospite come il commensale ma in più può procurargli danni. Il parassitismo rientra nella categoria più generale delle **simbiosi**, vale a dire di tutte quelle relazioni di associazione che avvengono tra due specie diverse. La simbiosi commensalistica o commensalismo è frequente: per esempio, il nostro tubo digerente ospita molti microrganismi che vivono a nostre spese ma di cui non avvertiamo la presenza dato che non causano disturbi.

Diverso è il caso della simbiosi mutualistica o **mutualismo**, in cui una specie sfrutta l’altra ma contemporaneamente le restituisce qualche tipo di vantaggio e viceversa: il nostro intestino alberga molti batteri che sfruttano le nostre risorse restituendo in compenso vitamine del gruppo B. Il **parassitismo** è, al contrario del commensalismo e del mutualismo, una simbiosi di tipo antagonistico, in cui una specie trae vantaggio da un’altra, danneggiandola. Il danno può essere però molto variabile: infatti, si va da parassiti la cui azione passa quasi del tutto inosservata a specie che causano patologie gravissime che possono portare a morte l’ospite, sebbene nel parassitismo la morte dell’ospite sia tutt’altro che frequente: anzi, si potrebbe dire che il parassita perfetto è quello che, pur sfruttando l’ospite, non gli causa danni che possano

comprometterne il successo riproduttivo. Si stima che più della metà delle specie viventi sia parassita, e nessuno dei maggiori gruppi di viventi è privo di specie parassite: a partire dai virus (tutti parassiti per definizione) fino ad arrivare ai mammiferi (per es. i “pipistrelli vampiro”).

I parassiti vengono distinti in **endoparassiti**, che cioè vivono all’interno dell’ospite (sia all’interno di sue cavità sia all’interno dei suoi tessuti e/o delle sue cellule), ed **ectoparassiti**, che invece hanno contatti solamente con le superfici esterne dell’ospite. La maggior parte dei **parassiti** sono **obbligati**, cioè non possono fare a meno dell’ospite per sopravvivere, anche se l’obbligatorietà a volte è limitata a una fase molto ridotta del loro ciclo vitale. I **parassiti facoltativi**, invece, normalmente conducono vita libera ma quando se ne presenta l’occasione possono diventare parassiti di uno o più ospiti. Vengono poi chiamati **parassiti temporanei** quelli che hanno un contatto con l’ospite generalmente limitato al tempo necessario per nutrirsi, che può essere molto breve o anche molto prolungato (**temporanei stazionari**): comunque, i parassiti temporanei sono obbligati ad abbandonare prima o poi l’ospite, per esempio per deporre le uova sul terreno, come le pulci. Al contrario, i **parassiti permanenti** hanno il rapporto più profondo con l’ospite: infatti non possono esserne separati, in genere neanche per tempi relativamente brevi.

Comune nel parassitismo è il potenziamento e la specializzazione di quelle strutture e funzioni che massimizzano l’efficienza del parassitismo, prime fra tutte la riproduzione e la nutrizione, e poi molte altre, che vanno complessivamente sotto il nome di **adattamenti alla vita parassitaria**. La funzione riproduttiva è particolarmente potenziata in moltissime specie di parassiti. Fenomeni quali ermafroditismo sufficiente, partenogenesi, pedogenesi, poliembrionia, riproduzione asessuata ecc., sono estremamente comuni, e tutti sono indirizzati ad aumen-

tare le probabilità che il parassita possa trasmettere il proprio genoma anche nelle situazioni in cui è estremamente difficile trovare un partner di sesso diverso con il quale incrementare la variabilità genetica. A livello biochimico gli adattamenti più comuni consistono generalmente nella progressiva perdita della capacità di sintetizzare molte famiglie di molecole che vengono sottratte già pronte all'ospite: questo porta a una sempre maggiore **specificità parassitaria**, ovvero alla dipendenza irreversibile della specie parassita dal proprio ospite, fino a diventare in grado di parassitare esclusivamente una sola specie di ospite. Ma gli adattamenti biochimici alla vita parassitaria più sofisticati sono avvenuti soprattutto negli endoparassiti dei vertebrati, nei quali le difese immunitarie dell'ospite sono le più evolute, proprio allo scopo di evitarle, eluderle o contrastarle.

Altro aspetto molto importante dei parassiti è costituito dai loro **cicli di vita**, suddivisi schematicamente in **diretti** (o **monoxeni**) e **indiretti** (o **eteroxeni**).

Nei cicli diretti il parassita passa da un ospite al successivo in genere attraverso una forma di resistenza alle condizioni ambientali, mentre un ciclo indiretto può compiersi soltanto e obbligatoriamente passando in due (cicli dixeni), tre o anche quattro ospiti differenti, in ciascuno dei quali avviene una fase diversa e specifica dello sviluppo. Mentre nel caso dei cicli diretti non c'è la necessità di assegnare un nome particolare all'unico tipo di ospite, nei cicli indiretti viene invece attribuito il nome di **ospite definitivo** a quello in cui avviene una riproduzione sessuata, mentre tutti gli altri sono denominati **ospiti intermedi**, e in questi ultimi molte specie di parassiti possono avere un qualche tipo di riproduzione asessuata. Si definisce **ospite paratenico** o **trasportatore** quello nel o sul quale il parassita rimane inattivo, in attesa di giungere all'ospite successivo in/su cui in genere completa il proprio sviluppo. Quando un ospite (indifferentemente che sia il definitivo o l'intermedio) trasporta, trasmette e diffonde un parassita, esso è anche denominato **vettore**; il termine è prevalentemente usato per riferirsi a ospiti (per lo più insetti) responsabili della diffusione di alcune parassitosi.

Altro aspetto interessante dei cicli di vita parassitari è costituito dalle modalità di **ingresso e di uscita dagli ospiti**. Si parla di **ingresso passivo** quando il parassita, generalmente sotto una qualche forma di resistenza, non partecipa in alcun modo all'ingresso stesso. Si parla invece di **ingresso attivo** quando il parassita penetra nell'ospite con una qualsiasi modalità che comporti un qualche "sforzo" da parte del parassita stesso. In prima approssimazione si può parlare anche di passiva o attiva nel caso dell'uscita dall'ospite.

Il tipo di ciclo di vita seguito da un parassita ha anche un importante risvolto per quel che riguarda la parassitologia umana: è infatti importante in questo caso distinguere se la parassitosi è una **antropoparassitosi** o una **zoonosi**. Il primo termine identifica una parassitosi nella quale l'uomo funge da ospite obbligatorio, mentre le zoonosi sono prodotte da cicli parassitari in cui gli ospiti sono normalmente animali, ma accidentalmente l'uomo può essere coinvolto come ospite intermedio o definitivo secondo la specie di parassita.

L'impatto delle malattie parassitarie sulla salute umana viene valutato sia mediante il calcolo e/o la stima della mortalità e morbilità che ciascuna parassitosi determina, sia mediante un importante parametro epidemiologico, definito **DALY** (*disability-adjusted life years*). Il DALY è una misura che considera e quantifica il tempo vissuto in condizioni di salute non ottimali, genericamente indicati come "invalidità". Un DALY può essere considerato come un anno di vita "sana" perso, e il carico della malattia può essere misurato come il divario tra lo stato di salute di una popolazione infetta da un determinato patogeno e quello di una popolazione sana di riferimento. I parassiti tendono a instaurare un rapporto con l'ospite umano che consenta lo sfruttamento delle risorse per il tempo, a volte anche lungo, necessario all'accrescimento e alla riproduzione. Il valore dei DALY misura il danno, non letale, provocato dal patogeno, e riveste un ruolo fondamentale a livello epidemiologico, poiché consente di descrivere il disagio e l'impatto a livello sociale, lavorativo e scolastico (nel caso dei bambini) che la presenza del patogeno comporta nei soggetti infetti.

Il **controllo delle malattie parassitarie** ha visto negli anni passati alcuni successi, ma l'obiettivo dell'eradicazione di molte importanti parassitosi rimane ancora lontano. Ci sono pochi dubbi che la prevalenza e l'incidenza di alcune malattie come le parassitosi alimentari (quelle cioè dovute all'ingestione di alimenti infetti) andranno diminuendo con il potenziamento dell'educazione sanitaria e del miglioramento dell'igiene in senso lato, mentre per le parassitosi trasmesse da vettori non è necessariamente così. È importante infatti sottolineare che la malaria, per esempio, come altre parassitosi trasmesse da vettori (leishmaniosi, malattia del sonno, tripanosomiasi americana, filariosi ecc.), è completamente scollegata dalla situazione igienica della collettività umana, ma anzi viene spesso aggravata proprio da varie attività umane.

Molte parassitosi fanno parte della lista delle cosiddette "malattie tropicali neglette" (*Neglected Tropical Diseases*, NTD), un gruppo eterogeneo di 20 malattie diffuse nelle aree tropicali, dove colpiscono principalmente le comunità povere e risultano dannose soprattutto per donne e bambini. Queste malattie provocano

conseguenze sanitarie, sociali ed economiche devastanti per più di un miliardo di persone. L'OMS ha pubblicato una lista che comprende attualmente venti malattie tropicali neglette, la maggior parte delle quali a caratteri infettivo, causate da virus, batteri, parassiti, funghi e tossine: ulcera del Buruli; malattia di Chagas (tripanosomiasi americana); dengue; dracunculosi (malattia del verme della Guinea); echinococcosi cistica e alveolare; trematodiasi alimentari; tripanosomiasi africana umana (malattia del sonno); leishmaniosi; lebbra (malattia di Hansen); filariosi linfatica; oncocercosi (cecità fluviale); micetoma, cromoblastomicosi e altre micosi profonde; rabbia; scabbia e altre ectoparassitosi; schistosomiasi (Bilharziosi); geelmintiasi; teniasi e cisticercosi; traccoma; framboesia (treponematosi endemiche); avvelenamento da morso di serpente. Oltre a mortalità e morbilità significative – più di un miliardo di persone colpite, circa 200 000 decessi e 19 milioni di anni di vita in condizioni di disabilità (DALY) persi ogni anno, le malattie tropicali neglette comportano ingenti costi sanitari diretti, contribuiscono alla perdita di produttività di intere comunità e alla riduzione dei livelli socioeconomici e di istruzione, oltre a determinare discriminazione, stigmatizzazione ed esclusione sociale. Nonostante questo, in passato le NTD hanno ricevuto scarsi fondi e attenzioni da parte delle agende di salute pubblica a livello globale. Negli ultimi anni l'OMS si è impegnata ad affrontare in maniera efficace le NTD, mediante la programmazione di una “road map” per il decennio 2021–2030 con l'obiettivo di coordinare interventi e strategie integrate per il controllo, la prevenzione, l'eliminazione e l'eradicazione delle NTD.

Allo stato attuale il controllo delle parassitosi si basa su una buona prevenzione, sulla profilassi, su buone diagnosi, sia dirette sia indirette, e, naturalmente, su cure basate su farmaci specifici, non molto numerosi e non sempre privi di effetti collaterali facilmente sopportabili. Vale la pena sottolineare la differenza tra diagnosi diretta e indiretta. La prima, detta anche **diagnosi parassitologica**, è basata sulla constatazione visiva della presenza del parassita, che naturalmente implica la conoscenza precisa del quando e dove il parassita stesso vada ricercato (in un tessuto particolare o in una specifica classe di cellule), mentre la **diagnosi indiretta**, generalmente basata su una reazione antigene-anticorpo, mette in evidenza la reazione dell'ospite all'invasione parassitaria, senza però essere sempre in grado di accertare se il parassita è ancora presente e, se lo è, con quale densità numerica lo sia. La **diagnosi molecolare**, infine, è sempre più diffusa in parassitologia, grazie allo sviluppo continuo di protocolli mirati soprattutto all'identificazione e alla quantificazione di acidi nucleici, rendendo in tal modo

più rapida e specifica la diagnosi di laboratorio di numerose parassitosi.

Infine, una nota nomenclaturale. Sebbene da tempo sia stata ripetutamente proposta e consigliata l'utilizzazione generalizzata e standardizzata del suffisso “-osi” per indicare il nome delle malattie parassitarie, in questo capitolo si continuerà a usare il vecchio suffisso “-iasi” per tutte le malattie parassitarie per le quali l'uso corrente rimane conservativo. Per esempio, nella banca dati PubMed (www.pubmed.com) della statunitense National Library of Medicine e del National Institute of Health, per il periodo gennaio 1997-maggio 2007, 1468 citazioni bibliografiche citano nel titolo il termine “schistosomiasis” contro solo 4 che utilizzano “schistosomosis”; 192 “giardiasis” contro 10 “giardiosis”; 361 “trypanosomiasis” contro 91 “trypanosomosis” ecc.

74.2 Protozoi

I protozoi di maggiore importanza in parassitologia umana appartengono ai phyla dei Sarcomastigofori, che comprende Amebe (*Entamoeba*) e Flagellati (*Giardia*, *Trichomonas*, *Leishmania* e *Trypanosoma*), e degli Apicomplexa, che comprende *Cryptosporidium*, *Toxoplasma* e *Plasmodium*.

74.3 Protozoi intestinali e uro-genitali

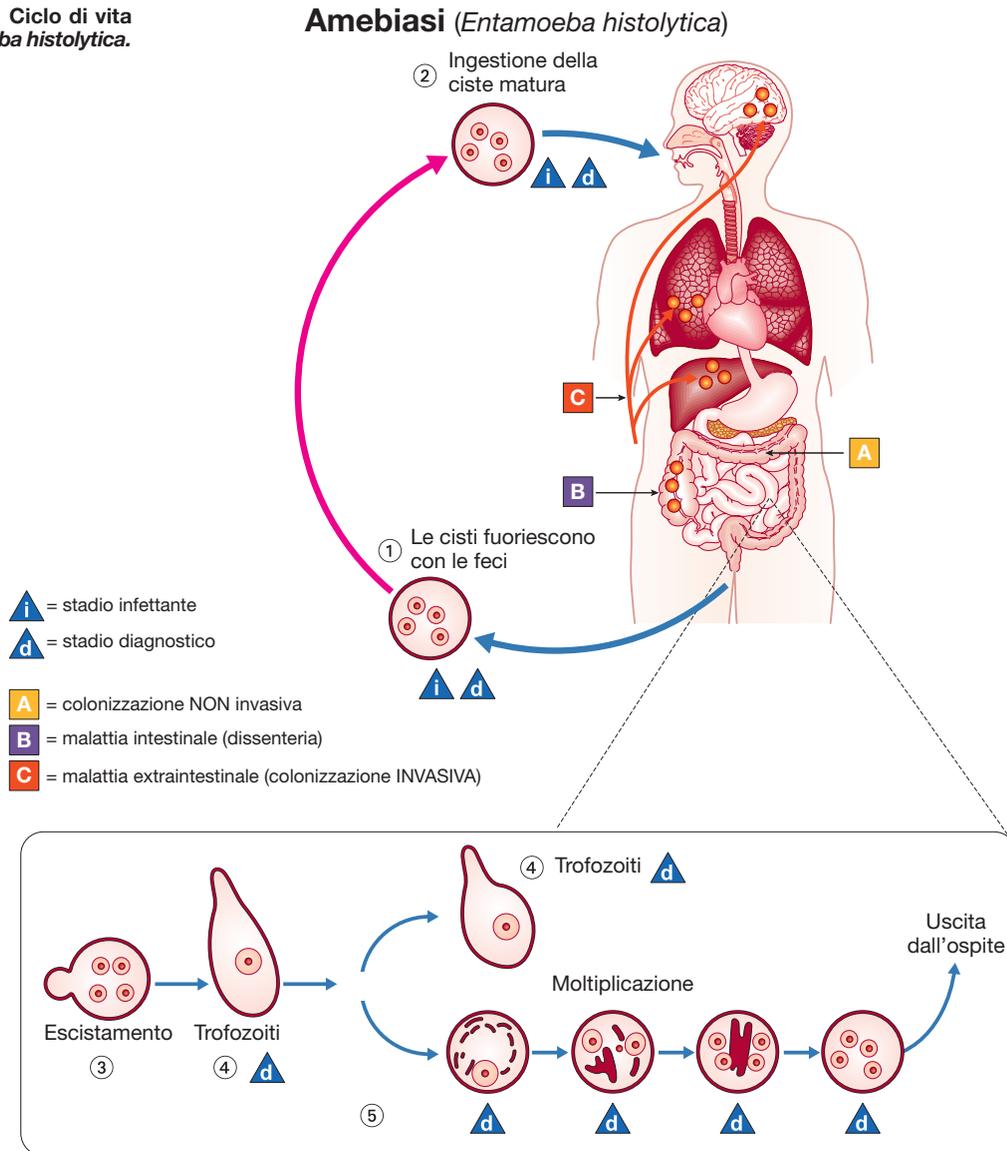
Amebiasi o “dissenteria amebica”

■ Ciclo di vita, biologia e morfologia

Il ciclo di vita di *Entamoeba histolytica* è **monoxeno** (fig. 74.1). Le feci dissenteriche infette contengono cisti sferiche tetranucleate di circa 10–20 μm di diametro [1], che contaminano l'ambiente. Con l'ingestione di cibi crudi o di acqua potabile contaminata le cisti giungono nell'ospite [2] e schiudono nell'intestino tenue liberando un'ameba tetranucleata che si divide rapidamente in 4 amebe figlie [3]. Questi trofozoiti (**forma minuta**, di circa 20 μm) vivono da commensali, sono anaerobi, privi di mitocondri e si moltiplicano lentamente [4] per scissione binaria.

La localizzazione più comune è nel lume dell'intestino cieco e del colon [percorso A]. Man mano che procedono con il contenuto intestinale verso il retto, le condizioni ambientali diventano meno permissive e i protozoi reagiscono cominciando a produrre la parete cistica. Durante il processo diventano evidenti alcuni corpi cromatoidi e un grosso vacuolo pieno di glicogeno. Il singolo nucleo dell'ameba subisce due divisioni mitotiche, cosicché alla fine del processo la cisti contiene 4 nuclei, mentre i corpi cromatoidi e il vacuolo con il glicogeno spariscono [5].

Figura 74.1 Ciclo di vita di *Entamoeba histolytica*.



In questa forma vengono espulse con le feci. Le cisti possono rimanere vitali nell'ambiente fino a un massimo di un paio di settimane. Per motivi non del tutto ancora chiariti a fondo, i trofoziti di *Entamoeba histolytica* possono passare da commensali a parassiti, trasformandosi nelle cosiddette **forme istolitiche**, di dimensioni molto maggiori (fino a 50 μm), molto più attive delle forme minute (tanto da muoversi strisciando come vermi). Queste forme sono in grado di penetrare nel contesto della parete intestinale, dove, raggiunta la sottomucosa, invadono il torrente circolatorio.

Questa fase di invasione tissutale può portare alla formazione di vere e proprie ulcere intestinali, che raramente possono provocare la completa perforazione della

parete con possibili quadri di peritonite post-amebica. Con la circolazione sanguigna i trofoziti possono essere trasportati verso il fegato, i polmoni e, seguendo la grande circolazione possono raggiungere praticamente qualsiasi altra localizzazione [percorso C], causando i cosiddetti ascessi amebici.

■ Patologia

Le forme minute del parassita possono passare anche inosservate. Le **forme istolitiche** possono invece produrre **diversi tipi di danno**:

- ulcere intestinali "a fiasco", ovvero con una lesione relativamente piccola a livello della mucosa, sotto la

Principi di Microbiologia medica

Quarta edizione

a cura di
Guido Antonelli
Massimo Clementi
Gianni Pozzi
Gian Maria Rossolini



Risorse online

A questo indirizzo si può accedere al sito di complemento al libro

online.universita.zanichelli.it/antonelli-micromed4e



Ebook

Chi acquista il libro nuovo può accedere gratuitamente all'ebook, seguendo le istruzioni presenti nel sito.

ZTE ZTE

Il sistema di esercizi interattivi per studenti e docenti, con classe virtuale.

Per l'accesso registrarsi su

my.zanichelli.it

e abilitare le risorse.

Maggiori informazioni nelle pagine iniziali del libro.

L'accesso all'ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

La microbiologia medica ha l'obiettivo di studiare i microrganismi che causano patologie. I microrganismi, soprattutto i virus, hanno infatti la straordinaria capacità di modificarsi e adattarsi all'ospite, e di aggredirlo causando patologie che hanno condizionato fortemente la storia del genere umano. La quarta edizione di *Principi di Microbiologia medica*, ampiamente aggiornata e rinnovata, esce in un periodo di grande attenzione verso le problematiche legate ai microrganismi e alle patologie a questi collegate: il riferimento è prima di tutto alla pandemia Sars-CoV-2, scoppiata nel 2019 e provocata da un patogeno fino ad allora sconosciuto, ma anche ad altre riemergenti, che si pensavano debellate o comunque limitate all'interno di ambienti circoscritti.

La microbiologia è oggi una scienza matura ed evoluta, che procede in stretta relazione con altre discipline – quali la biologia molecolare, l'immunologia e la genetica – e che si è particolarmente sviluppata grazie agli strumenti dell'analisi molecolare. A questi aspetti viene dedicato nell'opera uno spazio molto ampio, essendo fondamentali per capire l'importanza dello studio dei determinanti di patogenicità, delle interazioni microrganismo-ospite e della risposta immune nel definire le strategie diagnostiche, terapeutiche e preventive che competono al medico o al professionista in ambito sanitario.

Autori e curatori si sono impegnati per offrire un testo concreto e aggiornato, dove, accanto alle conoscenze di base, fossero anche indicate le direttrici per affrontare la realtà del moderno percorso microbiologico medico nelle sue varie articolazioni (batteriologia, virologia, micologia e parassitologia) a cui corrispondono le sezioni del libro.

I curatori

Guido Antonelli è professore ordinario di Microbiologia e Microbiologia Clinica alla Sapienza Università di Roma.

Massimo Clementi è professore ordinario di Microbiologia e Virologia all'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano.

Gianni Pozzi è professore ordinario di Microbiologia e Microbiologia Clinica all'Università degli Studi di Siena.

Gian Maria Rossolini è professore ordinario di Microbiologia e Microbiologia Clinica all'Università degli Studi di Firenze.

ANTONELLI*MICROBIOL.MEDICA 4ECEALUMKQ

ISBN 978-88-08-69981-7



9 788808 699817

3 4 5 6 7 8 9 0 1 (64R)