

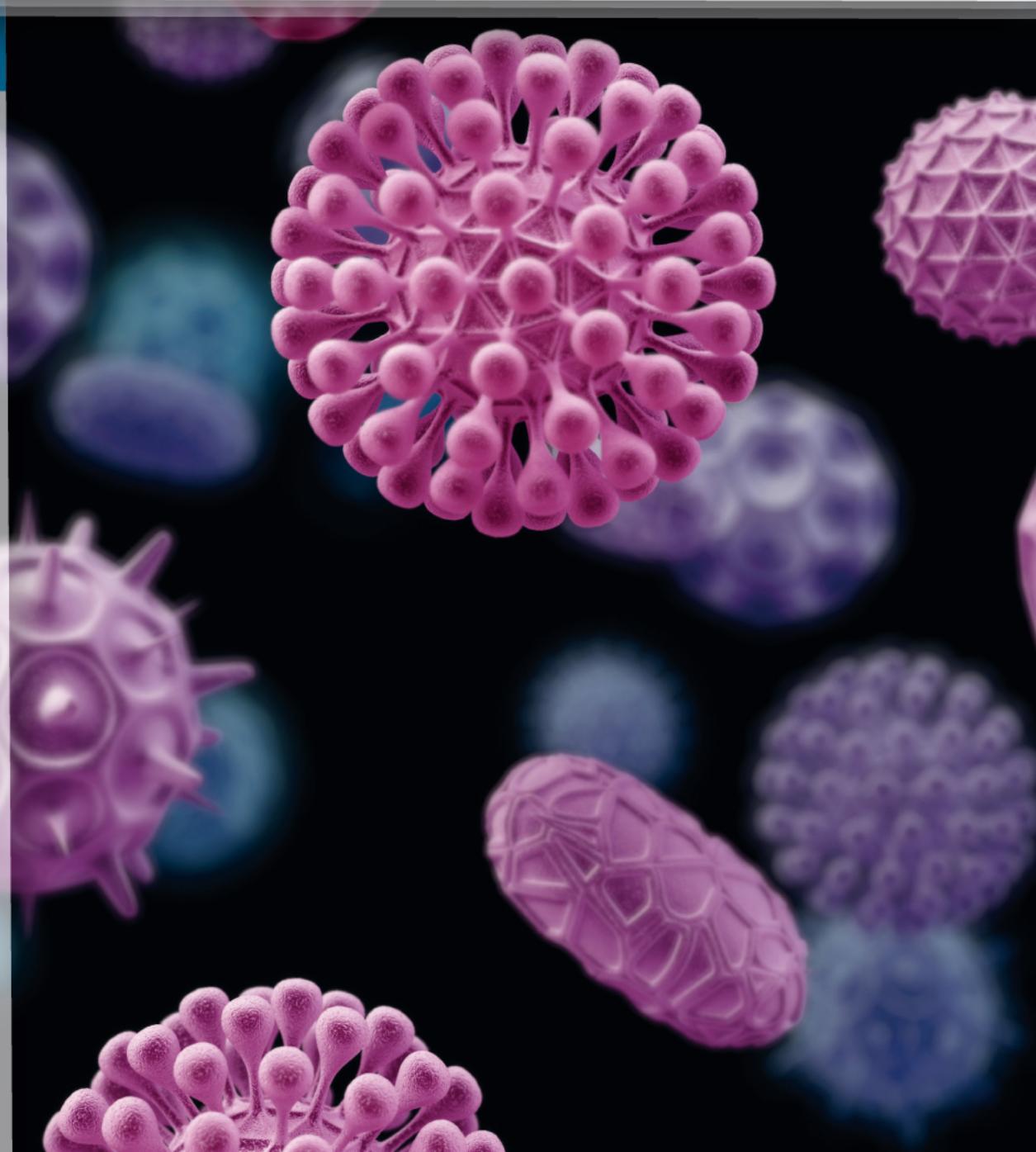
Comprende versione
ebook



N. Carbone • R. Pompei • V. Tullio

Microbiologia Farmaceutica

III Edizione



Accedi ai contenuti digitali

Espandi le tue risorse
un libro che **non pesa**
e si **adatta** alle dimensioni
del **tuoi lettore!**



Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edisesuniversita.it** e accedere ai contenuti digitali

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie

Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.
L'accesso al materiale didattico sarà consentito per 18 mesi.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edisesuniversita.it** e segui queste semplici istruzioni

Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito o autenticati tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edisesuniversita.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



I contenuti digitali sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere all'**Ebook**, ovvero la versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per **18 mesi**.

Microbiologia Farmaceutica

III Edizione



N. Carlone, R. Pompei, V. Tullio
MICROBIOLOGIA FARMACEUTICA - III Edizione
Copyright © 2021, EdiSES Università S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2025 2024 2023 2022 2021

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto

Progetto grafico e Fotocomposizione:  curvilinee

Stampato presso la
Petruzzi S.r.l. – Via Venturelli 7/B – 06012 Città di Castello (PG)

Per conto della
EdiSES Università S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

www.edisesuniversita.it

ISBN 9788836230211

I curatori, l'editore e tutti coloro in qualche modo coinvolti nella preparazione o pubblicazione di quest'opera hanno posto il massimo impegno per garantire che le informazioni ivi contenute siano corrette, compatibilmente con le conoscenze disponibili al momento della stampa; essi, tuttavia, non possono essere ritenuti responsabili dei risultati dell'utilizzo di tali informazioni e restano a disposizione per integrare la citazione delle fonti, qualora incompleta o imprecisa.

Realizzare un libro è un'operazione complessa e, nonostante la cura e l'attenzione poste dagli autori e da tutti gli addetti coinvolti nella lavorazione dei testi, l'esperienza ci insegna che è praticamente impossibile pubblicare un volume privo di imprecisioni. Saremo grati ai lettori che vorranno inviarci le loro segnalazioni e/o suggerimenti migliorativi su assistenza.edises.it

Autori e Collaboratori



LETIZIA ANGIOLELLA

Università degli Studi di Roma, La Sapienza

FABRIZIO ANGIUS

Università degli Studi di Cagliari

STEFANO AQUARO

Università della Calabria

GIUSEPPE BISIGNANO

Università degli Studi di Messina

GIOVANNA BLANDINO

Università degli Studi di Catania

PAOLA BRUN

Università degli Studi di Padova

ELISABETTA BUOMMINO

Università degli Studi di Napoli

GIUSEPPINA CAGGIANO

Università degli Studi di Bari

NICOLA CARLONE

Università degli Studi di Torino

IGNAZIO CASTAGLIUOLO

Università degli Studi di Padova

LUIGINA CELLINI

Università degli Studi di Chieti e Pescara

MARINA CINCO

Università degli Studi di Trieste

GIUSEPPE CRISEO

Università degli Studi di Messina

ALESSANDRO DE LOGU

Università degli Studi di Cagliari

MARA DI GIULIO

Università degli Studi di Chieti e Pescara

VIRGINIA FUOCHI

Università degli Studi di Catania

PIO MARIA FURNERI

Università degli Studi di Catania

GIORGIO GALLINELLA

Università degli Studi di Bologna

ADRIANA GAROZZO

Università degli Studi di Catania

CARLA GENOVESE

Università degli Studi di Catania

ROSSELLA GRANDE

Università degli Studi di Chieti e Pescara

PIETRO GRISOLI

Università degli Studi di Pavia

MARIA PIA GROSSI

Università degli Studi di Ferrara

ANGELA INGIANNI

Università degli Studi di Cagliari

ROSANNA INTURRI

Università degli Studi di Catania

CRISTINA LAGATOLLA

Università degli Studi di Trieste

FRANCESCA LEMBO

Università degli Studi di Napoli

MARIA ANTONIETTA MADEDDU

Università degli Studi di Cagliari

VALTER MAGLIANI

Università degli Studi di Parma

GIUSEPPINA MANDALARI

Università degli Studi di Messina

NARCISA MANDRAS*Università degli Studi di Torino***ROBERTO MANSERVIGI***Università degli Studi di Ferrara***PEGGY MARCONI***Università degli Studi di Ferrara***ANDREANA MARINO***Università degli Studi di Messina***PAOLA MOLICOTTI***Università degli Studi di Sassari***LUCIA NENCIONI***Università degli Studi di Roma, La Sapienza***DARIA NICOLOSI***Università degli Studi di Catania***ANTONIA NOSTRO***Università degli Studi di Messina***ANNA TERESA PALAMARA***Università degli Studi di Roma, La Sapienza***SAMUELE PEPPOLONI***Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia***ALESSIA PIZZIMENTI***Medico Veterinario - Messina***RAFFAELLO POMPEI***Università degli Studi di Cagliari***MILENA RIBOTTO***Medico in Medicina Metabolica - Torino***JANIRA ROANA***Università degli Studi di Torino***ORAZIO ROMEO***Università degli Studi di Messina***ANTONIO ROSATO***Università degli Studi di Bari***STEFANIA SARTORIS***Università degli Studi di Torino***DANIELA SCALAS***Università degli Studi di Torino***GIOVANNA SIMONETTI***Università degli Studi di Roma, La Sapienza***ANNAMARIA SPECIALE***Università degli Studi di Catania***ALDO STIVALA***Università degli Studi di Catania***GIANNA TEMPERA***Università degli Studi di Catania***VIVIAN TULLIO***Università degli Studi di Torino***LUCA VITALI***Università degli Studi di Camerino***STEFANIA ZANETTI***Università degli Studi di Sassari**Hanno collaborato alla precedente edizione:*

Valeria Allizond, Giuliana Banche, Angelo Castro, Cesare Dacarro, Nicoletta Firrito, Rachele Giovanna Neglia, Vito Mar Nicolosi, Francesco Pizzimenti, Salvatore Puglisi

Prefazione



Questo libro, che vede fra i suoi Autori un gran numero dei Docenti titolari delle cattedre di Microbiologia degli Atenei Italiani, è stato scritto principalmente per gli studenti di Farmacia.

L'intento si è rivelato complicato e faticoso: complicato per l'esigenza di riuscire a dire tutto il necessario in modo semplice e comprensibile, faticoso per la necessità di rendere organico un corso che potesse soddisfare le esigenze delle diverse specialità previste nel Corso di Farmacia, quelli quinquennali (Laurea Magistrale in Farmacia e Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche) e triennali (Tecniche Erboristiche, Informatore scientifico, ecc.), dove il Corso di Microbiologia è non solo legato ad un diverso numero di crediti ma, soprattutto, previsto in anni diversi, e quindi affrontato con una preparazione differente.

Nel presentare il frutto di tanta fatica la soddisfazione è grande: per la prima volta, infatti, è stato costruito un testo specifico per gli studenti di Farmacia, esigenza sentita, oltre che dagli studenti stessi, anche dai Docenti che da tempo hanno "unito le forze" costituendo la SIMiF (Società Italiana di Microbiologia Farmaceutica), cui scopo principale è proprio quello di promuovere una visione peculiarmente farmaceutica della Microbiologia: da questo intento la stesura di un testo che, oltre alle nozioni di base della Microbiologia e della Microbiologia clinica, sviluppa argomenti più vicini alla figura del Farmacista, come gli aspetti legati all'antibiotico-resistenza, alla produzione farmaceutica, ai saggi e dosaggi della Farmacopea e alle nozioni di base per le infezioni da microrganismi.

Il sistema scelto è stato quello di un testo suddiviso in capitoli articolati in nozioni facili e snelle, da completarsi con approfondimenti al testo base, inserendo in questa terza edizione capitoli approfonditi di argomenti moderni.

Questo testo risulta più snello di quelli normalmente utilizzati, meno enciclopedico e più pragmatico, più aderente alla professione del Farmacista e quindi ci si augura che venga adottato in tutti gli Atenei Italiani, conferendo omogeneità ai corsi in tutto il territorio nazionale.

A tutti coloro, Docenti e Collaboratori, che hanno contribuito apportando la loro preziosa esperienza scientifica e didattica, va il ringraziamento più sincero.

Alla EdiSES Università, l'Editore che ha creduto nel progetto e supportato la stesura dell'opera, a tutto il suo staff e in particolare alle Dott.sse Lucia Cavestri e Mariarosaria Figliolia, un grazie altrettanto grande.

Agli Studenti di tutti i corsi di Laurea in ambito farmaceutico, per i quali questo lavoro è stato pensato, la raccomandazione di non considerare lo studio di questa materia soltanto come un esercizio mnemonico teso al successo didattico, ma di fermarsi a comprenderne il fascino e l'importanza enorme e universale per il corretto esercizio della professione che si stanno preparando ad esercitare. È infatti un testo che deve accompagnare il Farmacista per le sue conoscenze professionali.

L'orgoglio di tutta la SIMiF di aver contribuito alla loro formazione è grande.

*Prof. Nicola A. Carlone
già Ordinario di Microbiologia
Università degli Studi di Torino
Presidente SIMiF*

*Prof. Raffaello Pompei
già Ordinario di Microbiologia
Università degli Studi di Cagliari*

*Prof.ssa Vivian Tullio
Prof. Associato di Microbiologia
Università degli Studi di Torino*

PIANO DELL'OPERA

Dopo una prima introduzione alla materia (Capp. 1-2), il testo tratta del mondo batterico (Capp. 3-10) e della classificazione dei Farmaci antibatterici (Cap.11). Si occupa poi della micologia (Capp. 12-13), della virologia (Capp. 14-15) e della parassitologia (Capp. 16-17). La parte successiva tratta temi più ampi, quali sterilizzazione, disinfezione, coltivazione di microrganismi e tecniche di valutazione dell'attività *in vitro* di agenti antimicrobici.

Sono presenti la trattazione dell'immunologia, dei vaccini, dei sieri e delle varie tecniche immunologiche (Capp. 19-22).

Il Cap. 26 è dedicato agli aspetti microbiologici della produzione farmaceutica, il Cap. 27 ai saggi e dosaggi microbiologici della Farmacopea, il Cap. 28 ai principi per la diagnosi delle malattie da infezione, il Cap. 29 al next generation sequencing.

Nella terza sezione vengono presentati i principali batteri patogeni (Capp. 30-42), i funghi microscopici patogeni (Cap. 44), i virus (Capp. 47-59), i prioni (Cap. 60), i parassiti umani di interesse sanitario (Cap. 46) ed infine è stata affrontata, in modo tabellare (Cap. 61), la classificazione, condotta per apparati, dei principali microrganismi agenti di infezioni, con particolare attenzione alle caratteristiche del microrganismo, alla patologia determinata, alla terapia appropriata (di prima e seconda scelta). Il Cap. 62 è dedicato alla Medicina complementare e alternativa.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori e l'Editore ringraziano tutti coloro che hanno fornito preziose segnalazioni su eventuali errori ed imprecisioni permettendo la correzione. Un particolare ringraziamento va al Prof. De Giuli Morghen, alla Dott.ssa Gandolfi, alla Dott.ssa Parapini e al Dott. Zanotto.

Introduzione



LA MICROBIOLOGIA E IL FARMACISTA

Lo studio e la conoscenza della Microbiologia, ad un primo impatto, possono apparire interessanti, persino affascinanti, ma, in qualche modo, "sganciati" dalla Professione del Farmacista una volta calata nella pratica quotidiana.

In realtà la Microbiologia è una disciplina talmente versatile, e con una tale possibilità di applicazioni, da risultare parte integrante del quotidiano lavoro del Farmacista.

In questo equivoco forse un po' di responsabilità va attribuita ai Microbiologi stessi, che, legati alle nozioni base della clinica di laboratorio e non sempre vicini alla pratica quotidiana del lavoro "di banco" sembrano privilegiare un certo nozionismo a spese di indicazioni più mirate all'esercizio della Professione.

Ma si sa: per scrivere un romanzo dai contenuti affascinanti e coinvolgenti è necessario passare attraverso lo Studio della grammatica e delle sue infinite regole, che talvolta possono apparire eccessive ma che in realtà ci trasmettono quella conoscenza appropriata ed approfondita della parola che ci consentirà poi, in un tempo successivo, di esprimerci con proprietà nel racconto.

Lo stesso accade per lo studio della Microbiologia: è necessario passare attraverso la conoscenza dei Metodi, delle infinite specie di microrganismi, patogeni e non, che popolano il nostro Pianeta (ed il nostro organismo), di quando essi possono causare patologia e di quanto e come invece in altri casi possano rivelarsi benefici, per acquisire strumenti e capacità di svolgere la Professione di Farmacista con consapevolezza e preparazione.

Il Farmacista ritroverà la Microbiologia, durante il suo percorso professionale, nelle circostanze più inaspettate, e starà a lui farne strumento di ricerca, studio e proposta.

Si pensi al microbiota intestinale, di cui oggi così diffusamente si studia e si parla, all'alimentazione, che riveste un ruolo sempre più importante nella gestione ma anche nella prevenzione delle principali patologie.

Si pensi alle terapie complementari, alle quali ci si rivolge sempre più spesso in termini di prevenzione ma anche di supporto alla Medicina dei Protocolli sulla cui efficacia ed opportunità non si discute.

La Microbiologia può e deve rappresentare uno strumento di garanzia in un mondo in evoluzione dove questi "universi" apparentemente in contrasto ma invece in perfetta armonia (perché derivanti da una matrice unica rappresentata dalla Natura di cui siamo parte integrante) devono imparare a convivere, ad integrarsi e ad offrire garanzia di serietà ed efficacia.

Uno studio attento e diligente di questa materia offre al Farmacista la possibilità di comprendere, valutare, sperimentare consapevolmente e quindi di proporre al cliente soluzioni integrate e sicure svolgendo appieno il ruolo cui è chiamato: non soltanto il doveroso supporto al lavoro del Medico ma anche l'educazione alla prevenzione ed alla "presa in carico" della propria salute da parte di ciascun individuo.

Questo libro nasce, fra gli altri, proprio con l'intento di avvicinarsi sempre di più alla pratica professionale quotidiana e con la speranza di diventare, anche in un futuro lontano dalle aule universitarie, uno strumento di consultazione e ricerca.

Dott.ssa Stefania Sartoris
Farmacista Territoriale

Sommario



Capitolo 1	Introduzione alla microbiologia
Capitolo 2	Protisti
Capitolo 3	Cellula batterica
Capitolo 4	Nutrizione batterica, metabolismo nei procarioti e vie biosintetiche peculiari dei procarioti
Capitolo 5	Differenziamento reale e differenziamento temporaneo
Capitolo 6	Genetica dei microrganismi
Capitolo 7	Rapporti microrganismi/ospite
Capitolo 8	Azione patogena dei batteri
Capitolo 9	Microbiota umano: composizione e ruolo in condizioni di salute e di malattia
Capitolo 10	Probiotici e prebiotici
Capitolo 11	Farmaci antibatterici
Capitolo 12	Funghi: diversità tassonomica e caratteristiche
Capitolo 13	Farmaci antifungini
Capitolo 14	Virologia generale
Capitolo 15	Chemioterapici antivirali
Capitolo 16	Cenni di parassitologia medica
Capitolo 17	Agenti antiparassitari
Capitolo 18	Valutazione dell'attività <i>in vitro</i> di agenti antimicrobici
Capitolo 19	Principi di immunologia
Capitolo 20	Prevenzione delle malattie infettive: i vaccini
Capitolo 21	Immunizzazione passiva naturale e artificiale
Capitolo 22	Tecniche immunologiche
Capitolo 23	Sterilizzazione
Capitolo 24	Disinfezione
Capitolo 25	Coltivazione ed esame dei microrganismi
Capitolo 26	Aspetti microbiologici della produzione farmaceutica
Capitolo 27	Saggi e dosaggi microbiologici della Farmacopea
Capitolo 28	Principi per la diagnosi delle malattie da infezione
Capitolo 29	Next generation sequencing in microbiologia clinica e farmaceutica
Capitolo 30	Stafilococchi
Capitolo 31	Streptococchi ed enterococchi
Capitolo 32	<i>Neisseria</i> e <i>Moraxella</i>
Capitolo 33	Emofili, <i>Bordetella</i> , <i>Legionella</i> e <i>Brucella</i>
Capitolo 34	Enterobatteri, <i>Pseudomonas</i> e batteri non fermentanti
Capitolo 35	Micobatteri
Capitolo 36	Corinebatteri e <i>Listeria</i>
Capitolo 37	Vibrioni, <i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i>
Capitolo 38	Bacilli sporigeni aerobi e anaerobi
Capitolo 39	Batteri anaerobi non sporigeni
Capitolo 40	Spirochete: <i>Treponema</i> , <i>Borrelia</i> e <i>Leptospira</i>
Capitolo 41	Micoplasmi, Clamidie, <i>Rickettsia</i> , <i>Ehrlichia</i> e <i>Coxiella</i>
Capitolo 42	Batteri patogeni di incerta collocazione
Capitolo 43	Principali lieviti di importanza clinica
Capitolo 44	Principali miceti di importanza clinica
Capitolo 45	Funghi dimorfi
Capitolo 46	Parassiti umani di interesse medico
Capitolo 47	Poxvirus
Capitolo 48	<i>Herpesviridae</i>
Capitolo 49	Adenovirus
Capitolo 50	Virus dell'epatite
Capitolo 51	<i>Parvoviridae</i>
Capitolo 52	<i>Papillomaviridae</i>
Capitolo 53	<i>Orthomyxoviridae</i>
Capitolo 54	Paramyxovirus
Capitolo 55	Coronavirus, Rhabdovirus, Reovirus e Rotavirus
Capitolo 56	<i>Picornaviridae</i> , <i>Astroviridae</i> e <i>Caliciviridae</i>
Capitolo 57	Arenavirus, Filovirus, Bunyavirus
Capitolo 58	<i>Togaviridae</i> e <i>Flaviviridae</i>
Capitolo 59	Retrovirus
Capitolo 60	Prioni
Capitolo 61	Infezioni per apparati
Capitolo 62	Medicina complementare e alternativa (CAM): nuove prospettive terapeutiche

Indice generale



CAPITOLO 1

Introduzione alla microbiologia

V. Tullio

1.1	Microbi al servizio dell'umanità: dall'invisibile al visibile	2
1.2	Origine della vita	8
1.3	Evoluzione e teorie evolutive	9
1.4	Microrganismi e trasformazione della materia: cicli biogeochimici, malattie infettive, utilizzazione dei microrganismi	10
1.5	Comunità microbiche	12

CAPITOLO 2

Protisti

N. Carbone, D. Scalas

2.1	Regno dei protisti.....	16
2.2	Suddivisione del regno dei protisti	16
	■ Procarioti	17
	■ Eucarioti.....	22

APPROFONDIMENTO Evoluzione dalla cellula
procariotica alla cellula eucariotica.....19

CAPITOLO 3

Cellula batterica

N. Carbone, V. Tullio, L. Vitali

3.1	Dimensioni.....	26
3.2	Forma.....	26
3.3	Struttura della cellula batterica	26
	■ Nucleoide.....	26
	■ Citoplasma	27
	■ Membrana citoplasmatica	28
	■ Mesosomi.....	29

■ Parete cellulare (cell wall)	29
■ Strato mucoso, capsula, glicocalice.....	34
■ Flagelli e ciglia	35
■ Pili e fimbrie	36

APPROFONDIMENTO Glicocalice e biofilm.....37

CAPITOLO 4

Nutrizione batterica, metabolismo nei procarioti e vie biosintetiche peculiari dei procarioti

P.M. Furneri, V. Fuochi, S. Sartoris

4.1	Nutrizione e crescita dei batteri	41
	■ Classificazione degli organismi in base alla fonte energetica.....	41
	■ Fattori di crescita.....	41
	■ Fattori fisici	42
	■ Fattori chimici.....	44
4.2	Metabolismo dei procarioti.....	46
	■ Vie glicolitiche.....	46
	■ Ciclo degli acidi tricarbossilici	49
	■ Ciclo del gliossilato.....	50
	■ Vie degradative degli zuccheri alternativi al glucosio	50
	■ Vie fermentative a partire dagli zuccheri	51
	■ Altre vie fermentative.....	53
	■ Gluconeogenesi	53
	■ Fotosintesi e le altre vie del metabolismo autotrofico	53
	■ Respirazione nei batteri aerobi e anaerobi.....	60
4.3	Vie biosintetiche peculiari dei procarioti	63
	■ Sintesi del peptidoglicano	63
	■ Duplicazione e trascrizione del DNA	68
	■ Sintesi proteica nei procarioti	74
	■ Sintesi del lipopolisaccaride (LPS)	78

CAPITOLO 5

Differenziamento reale e differenziamento temporaneo

V. Magliani, L. Cellini

5.1	Divisione cellulare	86
5.2	Misurazione della crescita batterica	88
	■ Metodi diretti	88
	■ Metodi indiretti	91
5.3	Curva di crescita batterica	92
	■ Curva di crescita diauxica	93
5.4	Strategie di sopravvivenza dei microrganismi	93
	■ Spora	93
	■ Fase L	97
	■ Formazione di biofilm	97
	■ Stato VBNC (vitale non coltivabile)	98

CAPITOLO 6

Genetica dei microrganismi

V. Tullio, V. Magliani

GENETICA BATTERICA

6.1	Generalità	102
6.2	Variabilità	102
6.3	Mutazioni	103
	■ Microlesioni	103
	■ Reversione delle mutazioni	103
6.4	Isolamento dei mutanti	104
6.5	Ricombinazione	105
6.6	Meccanismi di trasferimento genico nei batteri	106
	■ Trasformazione	106
	■ Coniugazione	108
6.7	Plasmidi	113
	■ Fattori R	114
6.8	Elementi trasponibili	114
	■ Sequenze di inserzione (IS)	115
	■ Trasposoni	115
	■ Integroni	115
	■ Elementi invertibili	116
	■ Mutagenesi mediante trasposoni	116

GENETICA CON COINVOLGIMENTO DEI VIRUS

6.9	Variabilità nei virus	116
6.10	Batteriofagi	117
	■ Trasdizione	119
	■ Conversione fagica o lisogenica	120

CAPITOLO 7

Rapporti microrganismi/ospite

A. Rosato, R. Manservigi, P. Grisolì

7.1	Mondo microbico	124
	■ Associazioni	124

7.2	Popolazione microbica normale	126
-----	-------------------------------------	-----

	■ Popolazione microbica cutanea residente	127
	■ Apparato respiratorio	127
	■ Apparato gastroenterico	127
	■ Apparato genito-urinario	128
	■ Congiuntiva	128

7.3	Microrganismi patogeni	128
-----	------------------------------	-----

7.4	Malattie da infezione	129
	■ Fonti di infezione	129
	■ Trasmissibilità della malattia	130
	■ Vie di trasmissione: penetrazione e diffusione	131

7.5	Processo infettivo	133
-----	--------------------------	-----

	■ Recettività dell'ospite	133
	■ Contatto con l'agente infettante	133
	■ Progressione dell'infezione	134
	■ Durata dell'infezione	134
	■ Moltiplicazione dell'agente infettante	135

7.6	Situazione attuale delle malattie da infezione	136
-----	--	-----

	■ Malattie emergenti e ri-emergenti	137
	■ Malattie neglette	137

	APPROFONDIMENTO Formazione di aerosol e misure di protezione	133
--	---	-----

CAPITOLO 8

Azione patogena dei batteri

C. Lagatolla, S. Peppoloni

8.1	Batteri patogeni per l'Uomo e gli animali e patogenicità degli agenti infettanti	140
-----	--	-----

	■ Adesione e colonizzazione	140
	■ Moltiplicazione	141
	■ Invasione	142
	■ Resistenza alla fagocitosi	143
	■ Resistenza al complemento	143
	■ Mimetismo molecolare e variabilità antigenica	144

8.2	Danno nei confronti dell'ospite	144
-----	---------------------------------------	-----

	■ Endotossina	144
	■ Altri prodotti batterici che provocano risposte infiammatorie	145
	■ Esotossine	146

	APPROFONDIMENTO Un modello di adesione e formazione di un biofilm specializzato: placca dentale e sviluppo della carie	141
--	---	-----

	APPROFONDIMENTO Modello d'invasione di <i>Shigella</i> spp	142
--	---	-----

CAPITOLO 9

Microbiota umano: composizione e ruolo in condizioni di salute e di malattia

I. Castagliuolo, P. Brun, S. Sartoris, F. Lembo,
C. Genovese

9.1	Tecniche per lo studio del microbiota.....	150
9.2	I molteplici ecosistemi del corpo umano ospitano un microbiota specifico	151
9.3	Ruolo del microbiota nei diversi distretti corporei.....	153
9.4	Disbiosi	154
9.5	Contributo delle disbiosi all'insorgenza di patologie	155
	■ Disbiosi e malattie intestinali	157
	■ Disbiosi e disordini metabolici.....	158
	■ Coinvolgimento del microbiota intestinale in patologie del sistema nervoso centrale	158
	■ Disbiosi e disordini dell'apparato riproduttivo.....	160
	■ Disbiosi e malattie autoimmuni.....	160
	■ Disbiosi e malattie allergiche.....	160
	■ Disbiosi e malattie cutanee.....	160
	■ Disbiosi e malattie delle vie respiratorie ..	160
	■ Malattie da disbiosi del cavo orale.....	160
9.6	Ruolo del microbiota nella risposta alla terapia	161

APPROFONDIMENTO Ripristino della condizione di eubiosi intestinale

APPROFONDIMENTO Vie di comunicazione tra il microbiota intestinale e il cervello (*microbiota-gut-brain axis*)

CAPITOLO 10

Probiotici e prebiotici

N. Carlone, V. Tullio, M. Di Giulio

10.1	Popolazione microbica residente	164
	■ Sviluppo e funzioni del microbiota intestinale.....	164
	■ Dismicrobismo intestinale	167
10.2	Probiotici	168
	■ Alcuni dei probiotici più impiegati	169
	■ Impieghi ed effetti dei probiotici	169
10.3	Prebiotici	171
	■ Principali prebiotici.....	171
	■ Principali effetti dei prebiotici.....	172
10.4	Postbiotici	172
10.5	Formulazioni in commercio e posologia	172

APPROFONDIMENTO Ministero della Salute. Commissione unica per la dietetica e la nutrizione - Revisione 2018

APPROFONDIMENTO Normativa Europea

CAPITOLO 11

Farmaci antibatterici

N. Carlone, N. Mandras, D. Nicolosi, L. Vitali

11.1	Resistenza ai farmaci antibatterici	178
	■ Meccanismi di resistenza.....	179
11.2	Classificazione degli antibiotici	179
	■ Chemioantibiotici che interferiscono sulla biosintesi del peptidoglicano	180
	■ Antibiotici che danneggiano la membrana cellulare	191
	■ Chemioantibiotici con azione sulla sintesi degli acidi nucleici	192
	■ Antibiotici che agiscono sulla sintesi proteica ribosomale	195
11.3	Chemoterapici	202
11.4	Effetti degli antibiotici su batteri intracellulari.....	206
	APPROFONDIMENTO PBP	186
	APPROFONDIMENTO Fosfomicina trometamolo....	190
	APPROFONDIMENTO AMP	205

CAPITOLO 12

Funghi: diversità tassonomica e caratteristiche

V. Tullio

12.1	Caratteristiche.....	211
	■ Lieviti.....	211
	■ Miceti pluricellulari.....	212
	■ Funghi dimorfi.....	213
12.2	Riproduzione	213
	■ Riproduzione asessuata.....	214
	■ Riproduzione sessuata	216
12.3	Cellula fungina	218
12.4	Nutrizione	218
	■ Miceti saprofiti	218
	■ Miceti simbionti	219
	■ Miceti parassiti	219
12.5	Tossicologia dei funghi	221
	■ Micotossine.....	221
	■ Micetismo	221
12.6	Funghi utili all'Uomo	221
	■ Funghi usati in campo alimentare	221
	■ Funghi usati nell'industria farmaceutica ..	222
	■ Funghi usati per la ricerca	222

CAPITOLO 13

Farmaci antifungini

N. Carlone, N. Mandras

13.1	Classificazione delle infezioni fungine	226
13.2	Farmaci antifungini	227
	■ Attività sulla membrana citoplasmatica	227

■ Attività sulla biosintesi dell'ergosterolo ...	230
■ Interferenza con la sintesi di DNA, derivati nucleosidici	235
■ Attività sul microtubulo	236
■ Nuovi bersagli sulla parete cellulare	236

APPROFONDIMENTO Formulazioni lipidiche dell'amfotericina B 228

APPROFONDIMENTO Meccanismo d'azione degli azoli 235

CAPITOLO 14

Virologia generale

P. Marconi, M.P. Grossi, R. Manservigi

14.1 Caratteristiche e ciclo replicativo dei virus	240
■ Struttura del virione.....	240
■ Sensibilità ad agenti fisici e chimici	242
■ Genoma virale.....	242
■ Replicazione dei virus	244
14.2 Classificazione dei virus	248
■ Classificazione di Baltimore	249
14.3 Rapporto virus-ospite	256
■ Convivenza virus-Uomo: viroma	256
■ Rapporto virus-cellula.....	258
■ Patogenesi virale	259
14.4 Difese immunitarie dell'ospite contro l'infezione virale	262
■ Immunità innata	262
■ Immunità adattativa.....	262
■ Risposta antivirale e danno tissutale	265
■ Infezioni virali e malattie autoimmuni	265
■ Strategie virali per eludere le difese immunitarie dell'ospite	265
14.5 Coltivazione dei virus	272
14.6 Titolazione virale	272
■ Titolo infettante	272
■ Titolo emoagglutinante	273
■ Titolazione fisica	273
APPROFONDIMENTO Interferoni.....	267
APPROFONDIMENTO Cellule natural killer (NK) ...	269
APPROFONDIMENTO Apoptosi.....	269
APPROFONDIMENTO Autofagia.....	271
APPROFONDIMENTO Viroporine.....	273

CAPITOLO 15

Chemioterapici antivirali

A. Garozzo, A. Stivala, G. Gallinella, G. Tempera

15.1 Farmaci antivirali e relativi bersagli del ciclo replicativo virale	276
■ Farmaci che agiscono sul legame al recettore	277

■ Farmaci che agiscono sulla penetrazione del virus (inibitori della fusione virus-membrana)	277
■ Inibitori del denudamento.....	277
■ Inibitori delle integrasi	278
■ Farmaci che agiscono sulla sintesi dell'acido nucleico virale: inibitori delle polimerasi	278
■ Inibitori della trascrizione e maturazione dell'mRNA virale	282
■ Inibitori del processamento proteico	283
■ Farmaci che agiscono sull'assemblaggio dei componenti virali	283
■ Farmaci che agiscono sul rilascio dei virus dalla cellula infetta	283
15.2 Terapia antivirale combinata	284
■ Terapie antiretrovirali "molto attive" o HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy).....	284
■ Terapia antiretrovirale come prevenzione per la trasmissione del virus HIV in soggetti sieronegativi	284
15.3 Prospettive sperimentali.....	285
■ RNA terapeutici	285

CAPITOLO 16

Cenni di parassitologia medica

M. Cinco

16.1 Classificazione ed organizzazione cellulare ..	288
16.2 Patogenesi delle malattie da parassiti	288
■ Vie di ingresso	288
■ Adesione e replicazione.....	288
■ Danno a cellule e tessuti.....	289
16.3 Parassiti di interesse medico	289

CAPITOLO 17

Agenti antiparassitari

M. Cinco

17.1 Farmaci antiprotozoari	295
■ Esempi di meccanismi di azione di alcuni farmaci antiprotozoari	295
17.2 Farmaci antielmintici	298
■ Esempi di meccanismi di azione di alcuni farmaci antielmintici	298

CAPITOLO 18

Valutazione dell'attività *in vitro* di agenti antimicobici

A. Rosato, G. Caggiano

18.1 Valutazione qualitativa e quantitativa dell'attività antimicobica	302
---	-----

■ Standardizzazione dell'inoculo.....	302
■ Metodi per diffusione	302
■ Metodi per diluizione.....	303
18.2 Scelta della metodica per la determinazione dell'attività antimicrobica	305
18.3 Antibiogramma.....	305
18.4 E-test.....	306
18.5 Conclusioni.....	306

CAPITOLO 19

Principi di immunologia

F. Lembo, R. Manservigi, P. Marconi, E. Buommino

19.1 Immunità innata.....	310
■ Barriere esterne.....	311
■ Barriere interne.....	312
■ Riconoscimento dell'agente patogeno e di cellule infette.....	314
■ Mediatori dell'immunità innata	318
■ Meccanismi effettori dell'immunità innata	320
■ Stimolazione dell'immunità adattativa	322
19.2 Immunità adattativa.....	322
■ Antigeni.....	323
■ Anticorpi	323
■ Immunità umorale	326
■ Immunità cellulo-mediata	328
APPROFONDIMENTO Cellule dendritiche (DC).....	312
APPROFONDIMENTO Inflamasoma	316

CAPITOLO 20

Prevenzione delle malattie infettive: i vaccini

G. Blandino, G. Gallinella, S. Peppoloni

20.1 Vaccini	336
■ Componenti principali di un vaccino	336
■ Vie di somministrazione	337
■ Considerazioni generali: precauzioni, controindicazioni ed effetti collaterali.....	338
20.2 Classificazione dei vaccini	338
■ Vaccini contenenti microrganismi uccisi o inattivati.....	338
■ Vaccini contenenti microrganismi vivi attenuati.....	338
■ Vaccini contenenti componenti del microrganismo (vaccini subunitari o acellulari).....	339
■ Vaccini ottenuti mediante tecniche di ingegneria genetica	340
20.3 Biotecnologie applicate ai vaccini	340
■ Vaccini ricombinanti.....	340
■ Vaccini a DNA	341
■ Vaccini del futuro	342
20.4 Principali vaccini	342

■ Vaccini antibatterici.....	342
■ Vaccini antivirali.....	344
■ Vaccini combinati.....	349
20.5 Vaccinazioni obbligatorie o raccomandate in Italia	349

CAPITOLO 21

Immunizzazione passiva naturale e artificiale

A. Speciale, G. Blandino, F. Lembo

21.1 Immunizzazione passiva naturale	354
21.2 Immunizzazione passiva artificiale	354
■ Sieri immuni	354
■ Immunoglobuline	355
■ Anticorpi monoclonali	357
■ Nuove frontiere dell'immunizzazione passiva	357

CAPITOLO 22

Tecniche immunologiche

A. Speciale, G. Blandino, F. Lembo

22.1 Reazioni di immunoprecipitazione	362
22.2 Reazioni di agglutinazione	363
22.3 Reazioni che utilizzano il complemento	364
22.4 Reazioni di neutralizzazione	364
22.5 Metodi immunologici "in fase solida"	364
■ Immunofluorescenza	365
■ Metodi radioimmunologici	365
■ Metodi immunoenzimatici	366
■ Western blot	367
■ Altri metodi immunologici "in fase solida" (immunocromatografia, immunoistochimica)	367

CAPITOLO 23

Sterilizzazione

G. Bisignano, A. Nostro, A. Marino

23.1 Metodi fisici	370
■ Calore	370
■ Radiazioni	372
■ Filtrazione	373
23.2 Metodi chimici	374
■ Agenti alchilanti	374
■ Agenti ossidanti	375
23.3 Controlli di sterilità	376
■ Indicatori fisici	376
■ Indicatori chimici	376
■ Indicatori biologici	376

23.4	Applicazioni della sterilizzazione in campo farmaceutico e suoi limiti	377
■	Prodotti parenterali	377
■	Prodotti non parenterali	377
■	Considerazioni generali	377
APPROFONDIMENTO Sistemi di riparazione del DNA		378

CAPITOLO 24

Disinfezione

P. Grisoli, G. Bisignano

24.1	Obiettivi e metodi di realizzazione della disinfezione.....	380
24.2	Bersagli e meccanismi d'azione dei disinfettanti	381
24.3	Tipi di disinfettanti.....	384
■	Derivati del fenolo.....	384
■	Biguanidi.....	384
■	Composti tensioattivi	385
■	Aldeidi.....	386
■	Alogenici.....	386
■	Alcoli.....	387
■	Agenti ossidanti.....	387
■	Derivati dei metalli pesanti.....	388
24.4	Metodi di valutazione dell'efficacia dei disinfettanti	389
24.5	Prospettive future	389

CAPITOLO 25

Coltivazione ed esame dei microrganismi

N. Mandras, J. Roana

25.1	Elementi necessari per la crescita.....	392
■	Fonte di energia metabolica	392
■	Nutrizione.....	392
■	Fattori di crescita.....	393
25.2	Terreni di coltura	393
■	Classificazioni dei terreni di coltura.....	393
■	Principali terreni di coltura usati in microbiologia diagnostica	396
■	Fattori che influenzano la crescita dei microrganismi	397
25.3	Esame microscopico dei microrganismi	399
■	Tecniche di microscopia	399
■	Tecniche per lo studio microscopico dei microrganismi	402

APPROFONDIMENTO	Preparazione dei terreni di coltura	396
------------------------	---	-----

APPROFONDIMENTO	Agar	396
------------------------	------------	-----

APPROFONDIMENTO	Allestimento di preparati colorati	403
------------------------	--	-----

CAPITOLO 26

Aspetti microbiologici della produzione farmaceutica

A. De Logu

26.1	Caratteristiche microbiologiche dei prodotti farmaceutici	406
■	Preparazioni farmaceutiche obbligatoriamente sterili (categoria 1 della FU)	406
■	Preparazioni farmaceutiche non obbligatoriamente sterili	408
26.2	Sterilizzazione dei prodotti farmaceutici....	409
■	Metodi di sterilizzazione applicabili ai prodotti farmaceutici.....	410
■	Indicatori biologici di sterilizzazione	412
■	Impiego di conservanti antimicrobici nelle preparazioni farmaceutiche.....	413
26.3	Norme di buona preparazione dei medicinali.	413
■	Caratteristiche degli ambienti.....	414
■	Personale	414
■	Materie prime	414
■	Preparazione dei medicinali in farmacia....	416
26.4	Prodotti cosmetici.....	416

CAPITOLO 27

Saggi e dosaggi microbiologici della Farmacopea

A. De Logu

27.1	Valutazione della contaminazione microbica dei prodotti farmaceutici	420
■	Saggio di sterilità	420
■	Valutazione della contaminazione microbica nei prodotti non obbligatoriamente sterili	423
27.2	Pirogeni ed endotossine batteriche	425
■	Saggio per i pirogeni.....	425
■	Saggio per le endotossine batteriche (LAL test).....	426
27.3	Dosaggi microbiologici	428
■	Dosaggio microbiologico degli antibiotici	428
■	Dosaggio degli interferoni	429
■	Controllo della attività dei disinfettanti....	430

APPROFONDIMENTO	Valutazione dell'attività mutagena di un farmaco (test di Ames)	431
------------------------	---	-----

CAPITOLO 28

Principi per la diagnosi delle malattie da infezione

V. Magliani

28.1	Campione biologico	437
28.2	Diagnosi diretta	437

■ Ricerca dell'agente eziologico mediante esame microscopico diretto	437
■ Ricerca dell'agente eziologico mediante esame colturale	438
■ Ricerca di componenti dell'agente eziologico	438
28.3 Diagnosi indiretta.....	443
■ Ricerca di IgM specifiche in un solo campione di siero.....	444
■ Ricerca di anticorpi totali o di classi anticorpali specifiche	444

CAPITOLO 29

Next generation sequencing in microbiologia clinica e farmaceutica

G. Bisignano, O. Romeo

29.1 Dal sequenziamento di Sanger al sequenziamento di nuova generazione.....	448
29.2 Tecnologie di sequenziamento degli acidi nucleici di nuova generazione (NGS, Next Generation Sequencing)	449
■ Sequenziamento NGS Illumina	451
■ Sequenziamento NGS Ion Torrent.....	451
29.3 Analisi bioinformatica di dati NGS.....	452
29.4 Applicazioni del sequenziamento NGS in microbiologia clinica e farmaceutica	454

CAPITOLO 30

Stafilococchi

A. De Logu

30.1 Generalità.....	460
30.2 Componenti coinvolti nella virulenza.....	460
■ Capsula	460
■ Parete cellulare.....	461
■ Produzione di enzimi	461
■ Produzione di tossine	462
30.3 Patogenesi e sindromi cliniche	463
■ <i>Staphylococcus aureus</i>	463
■ <i>Staphylococcus epidermidis</i> e altri CNS ...	464
30.4 Isolamento e identificazione.....	464
30.5 Epidemiologia	465
30.6 Terapia e profilassi	466

CAPITOLO 31

Streptococchi ed enterococchi

A. Speciale, D. Nicolosi

31.1 <i>Streptococcus pyogenes</i>	471
■ Struttura antigenica.....	471
■ Patogenesi	471
■ Epidemiologia e sindromi cliniche.....	472
■ Isolamento e identificazione	473

■ Terapia e profilassi	473
31.2 <i>Streptococcus agalactiae</i>	473
■ Epidemiologia e sindromi cliniche.....	473
■ Isolamento e identificazione	474
■ Terapia e profilassi	474
31.3 Streptococchi "viridanti"	474
■ Epidemiologia e sindromi cliniche	474
■ Terapia e profilassi	474
31.4 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	474
■ Struttura antigenica	475
■ Patogenesi	475
■ Epidemiologia e sindromi cliniche	475
■ Isolamento e identificazione	475
■ Terapia e profilassi	476
31.5 Altri streptococchi.....	476
31.6 <i>Enterococcus</i>	476

CAPITOLO 32

Neisseria e Moraxella

N. Carbone, J. Roana

32.1 <i>Neisseria</i>.....	480
■ <i>Neisseria meningitidis</i>	480
■ <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	481
32.2 <i>Moraxella</i>	482
■ <i>Moraxella lacunata</i> e <i>Moraxella lincolnii</i>	482
■ <i>Branhamella catharralis</i> (vecchia denominazione <i>Moraxella catharralis</i>) ...	482

CAPITOLO 33

Emofili, *Bordetella*, *Legionella* e *Brucella*

M.A. Madeddu, A. Pizzimenti

33.1 Emofili.....	484
■ Morfologia	484
■ Struttura antigenica e tossine	484
■ Sindromi cliniche	484
■ Isolamento e identificazione	485
■ Epidemiologia	486
■ Terapia e profilassi	486
33.2 <i>Bordetella</i>	487
■ Morfologia	487
■ Struttura antigenica e tossine	487
■ Patogenesi	488
■ Isolamento e identificazione	489
■ Epidemiologia	489
■ Terapia e profilassi	489
33.3 <i>Legionella</i>	490
■ Morfologia	490
■ Struttura antigenica e tossine	490
■ Patogenesi e sindromi cliniche	490
■ Isolamento e identificazione	491
■ Epidemiologia	492
■ Terapia e profilassi	492

33.4	<i>Brucella</i>	492
■	Morfologia	493
■	Struttura antigenica	493
■	Patogenesi	494
■	Sindromi cliniche	494
■	Diagnosi	495
■	Epidemiologia	495
■	Trattamento e profilassi	496

CAPITOLO 34

Enterobatteri, *Pseudomonas* e batteri non fermentanti

G. Bisignano, A. Nostro, A. Marino, G. Mandalari, G. Criseo

34.1	Enterobatteri	500
■	Morfologia e fisiologia	500
■	Struttura antigenica	502
■	Patogenicità	503
■	Ricerca e identificazione degli enterobatteri	504
■	Epidemiologia, terapia e profilassi	504
■	Analisi dei singoli generi	505
34.2	<i>Pseudomonas</i>	510
■	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	510
■	Altre specie di <i>Pseudomonas</i>	512
34.3	<i>Burkholderia</i>	512
34.4	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	513
34.5	<i>Acinetobacter</i>	513
34.6	Altri batteri non fermentanti	513

CAPITOLO 35

Micobatteri

S. Zanetti, P. Molicotti

35.1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	516
■	Struttura	516
■	Interazione ospite - <i>M. tuberculosis</i> : patogenesi e risposta immunitaria	518
■	Epidemiologia	519
■	Diagnosi della tubercolosi	519
■	Resistenza ed antibiogramma	521
■	Terapia	521
35.2	<i>Mycobacteria other than tuberculosis</i> (MOTT)	522
■	Patologie	522
APPROFONDIMENTO	Tubercolosi: cenni storici	517

CAPITOLO 36

Corinebatteri e *Listeria*

A. Ingiani

36.1	Corinebatteri	526
■	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	526

36.2	<i>Listeria</i>	528
■	<i>L. monocytogenes</i>	529

CAPITOLO 37

Vibrioni, Campylobacter, Helicobacter

L. Cellini, R. Grande

37.1	<i>Vibrioni</i>	532
■	<i>Vibrio cholerae</i>	532
■	Altri vibrioni	534
37.2	<i>Campylobacter</i>	534
■	Morfologia	534
■	Struttura antigenica e tossine	535
■	Patogenesi	535
■	Isolamento e identificazione	535
■	Epidemiologia	535
■	Terapia e profilassi	536
37.3	<i>Helicobacter</i>	536
■	<i>Helicobacter pylori</i>	536

CAPITOLO 38

Bacilli sporigeni aerobi e anaerobi

G. Blandino, D. Nicolosi, I. Castagliuolo

38.1	<i>Bacillus</i>	540
■	<i>Bacillus anthracis</i>	540
■	<i>Bacillus cereus</i>	541
■	<i>Bacillus subtilis</i>	541
■	Terapia	541
38.2	<i>Clostridium</i>	541
■	<i>Clostridium botulinum</i>	541
■	<i>Clostridium tetani</i>	542
■	<i>Clostridioides difficile</i>	543
■	<i>Clostridium perfringens</i>	544

CAPITOLO 39

Batteri anaerobi non sporigeni

G. Blandino, D. Nicolosi, R. Inturri

39.1	Bacilli Gram negativi	546
■	<i>Bacteroides</i>	546
■	<i>Porphyromonas</i>	546
■	<i>Prevotella</i>	547
■	<i>Fusobacterium</i>	547
39.2	Bacilli Gram positivi	548
■	<i>Actinomyces</i> ssp	548
■	<i>Propionibacterium</i>	549
39.3	Cocchi Gram negativi	549
■	<i>Veillonella</i>	549
39.4	Cocchi Gram positivi	549
■	<i>Peptococcus, Peptostreptococcus, Finegoldia, Micromonas e Peptoniphilus</i>	549

CAPITOLO 40

Spirochete: *Treponema*, *Borrelia* e *Leptospira*

M. Cinco

40.1	<i>Treponema</i>	554
■	<i>Treponema pallidum</i> ssp. <i>pallidum</i>	554
40.2	<i>Borrelia</i>	555
■	Sindromi cliniche	555
■	Diagnosi	557
■	Terapia e prevenzione	557
40.3	<i>Leptospira</i>	558
■	Patogenesi e sindromi cliniche	558
■	Epidemiologia	559
■	Diagnosi, terapia e prevenzione.....	559

CAPITOLO 41

Micoplasmi, Clamidie, *Rickettsia*, *Ehrlichia* e *Coxiella*

P. M. Furneri, V. Fuochi

41.1	<i>Mycoplasmi</i>	562
■	Morfologia	562
■	Specie rappresentative: patogenesi e aspetti clinici	562
■	Isolamento e identificazione	564
■	Terapia e profilassi	565
41.2	<i>Clamidie</i>	565
■	Morfologia e struttura	565
■	Struttura antigenica	566
■	Ciclo replicativo.....	566
■	Patogenesi	567
■	Specie rappresentative.....	568
■	Diagnosi	569
■	Epidemiologia.....	570
■	Terapia e profilassi	570
41.3	<i>Rickettsia</i>	570
■	Morfologia	571
■	Patogenesi ed epidemiologia	572
■	Sindromi cliniche	572
■	Diagnosi	573
■	Terapia e profilassi	573
41.4	<i>Ehrlichia</i> e <i>Anaplasma</i>	573
■	Ciclo riproduttivo, patogenesi ed epidemiologia.....	574
■	Sindromi cliniche	574
■	Diagnosi, terapia e profilassi	575
41.5	<i>Coxiella</i>	576
■	Morfologia e struttura antigenica	576
■	Patogenesi ed epidemiologia	576
■	Diagnosi, terapia e profilassi.....	576

CAPITOLO 42

Batteri patogeni di incerta collocazione

R. Pompei, F. Angius

42.1	<i>Francisella</i>	580
■	<i>Pasteurella</i>	580
■	<i>Gardnerella</i>	580
■	<i>Streptobacillus</i> e <i>Spirillum</i>	580
■	<i>Calymmatobacterium</i>	581
■	<i>Bartonella</i>	581

CAPITOLO 43

Principali lieviti di importanza clinica

L. Angioletta, G. Simonetti, V. Tullio

43.1	<i>Candida</i> spp.	584
■	Morfologia	584
■	Struttura antigenica e tossine.....	585
■	Patogenesi	585
■	Isolamento e identificazione	586
■	Epidemiologia.....	586
■	Terapia e profilassi	587
43.2	<i>Cryptococcus</i> spp.	587
■	Morfologia e fisiologia	587
■	Patogenesi	588
■	Isolamento e identificazione	588
■	Epidemiologia.....	588
■	Terapia	589
43.3	<i>Malassezia</i> spp.	589
■	Morfologia	589
■	Patologia	589
■	Diagnosi di laboratorio	591
■	Epidemiologia.....	591
■	Trattamento e profilassi	592
43.4	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	592
■	Patologia	592
■	Diagnosi e trattamento	593
43.5	Patogeni emergenti	593

CAPITOLO 44

Principali miceti di importanza clinica

V. Tullio, G. Simonetti, L. Angioletta

44.1	Miceti filamentosi	596
■	<i>Phylum Mucoromycota</i> (precedentemente <i>Zygomycota</i>).....	596
■	Miceti filamentosi ialini.....	599
■	Dermatofiti.....	604
■	Miceti filamentosi demaziacei.....	608

CAPITOLO 45

Funghi dimorfi

G. Simonetti, L. Angioletta, V. Tullio

45.1	<i>Blastomyces</i>	615
■	Caratteristiche morfologiche	615
■	Patogenesi	615
■	Sindromi cliniche	615
■	Terapia	615
45.2	<i>Paracoccidioides</i>	616
■	Caratteristiche morfologiche	616
■	Epidemiologia	616
■	Patogenesi	616
■	Terapia	616
45.3	<i>Histoplasma</i>	616
■	Caratteristiche morfologiche	617
■	Patogenesi	617
■	Sindromi cliniche	617
■	Terapia	617
45.4	<i>Coccidioides</i>	617
■	Caratteristiche morfologiche	618
■	Epidemiologia	618
■	Patogenesi	618
■	Sindromi cliniche	618
■	Terapia	618
■	Identificazione	618
45.5	<i>Sporothrix</i>	618
■	Caratteristiche morfologiche	619
■	Epidemiologia	619
■	Patogenesi	619
■	Terapia	619
45.6	<i>Talaromyces</i>	619
■	Caratteristiche morfologiche	619
■	Patogenesi	620
■	Sindromi cliniche	620
■	Terapia	620

CAPITOLO 46

Parassiti umani di interesse medico

M. Cinco

46.1	Principali protozoi parassiti di sangue e tessuti	622
■	<i>Plasmodium</i> spp.	622
■	<i>Toxoplasma gondii</i>	625
46.2	Protozoi parassiti intestinali e urogenitali.....	627
■	Amebe - <i>Entamoeba histolytica</i>	627
■	<i>Giardia lamblia</i> (<i>duodenalis</i>)	628
46.3	Esempi di metazoi parassiti.....	629
■	Cestodi - <i>Taenia</i> spp.	629
■	Nematodi - <i>Enterobius vermicularis</i>	631
■	Trematodi - Schistosomi	632
APPROPONDIMENTO	Malaria in Italia	624

CAPITOLO 47

Poxvirus

V. Magliani

47.1	Generalità	634
47.2	Struttura antigenica	635
47.3	Patogenesi e sindromi cliniche	637
■	Vaiolo	637
■	Mollusco contagioso	638
■	Infezioni zoonotiche	638
47.4	Diagnosi	639
47.5	Terapia e profilassi	640
47.6	Applicazioni biotecnologiche	640

CAPITOLO 48

Herpesviridae

R. Manservigi, P. Marconi

48.1	Generalità	644
48.2	Virus dell'herpes simplex	645
■	Struttura molecolare di HSV	646
■	Ciclo biologico di HSV	649
■	Difese immunitarie dell'ospite	651
■	Manifestazioni cliniche	652
■	Epidemiologia e implicazioni psicosociali	654
■	Diagnosi di laboratorio	654
■	Terapia	655
■	Prevenzione	656
48.3	Virus della varicella zoster	657
■	Epidemiologia e patogenesi	658
■	Importanza clinica	659
■	Diagnosi di laboratorio	660
■	Trattamento e prevenzione	660
48.4	Virus di Epstein-Barr	660
■	Epidemiologia e patogenesi	661
■	Decorso clinico e diagnosi di laboratorio	661
■	EBV e neoplasie	662
48.5	Citomegalovirus umani	663
■	Epidemiologia e patogenesi	664
■	Importanza clinica	665
■	Diagnosi	665
■	Terapia e profilassi	666
48.6	Herpesvirus umani di tipo 6 e 7	666
■	Epidemiologia e patogenesi	666
■	Importanza clinica	666
48.7	Herpesvirus umano di tipo 8	666

CAPITOLO 49

Adenovirus

V. Magliani

49.1	Generalità	670
-------------	------------------	-----

49.2	Struttura antigenica e classificazione.....	673
49.3	Patogenesi, malattie ed epidemiologia	674
49.4	Diagnosi.....	676
49.5	Terapia e profilassi	676
49.6	Applicazioni biotecnologiche.....	677

CAPITOLO 50

Virus dell'epatite

N. Mandras

50.1	Generalità.....	680
	■ Proprietà dei virus dell'epatite	680
50.2	Epatite tipo A.....	680
	■ Patogenesi e sindromi cliniche	681
	■ Epidemiologia, diagnosi, terapia, profilassi e controllo	682
50.3	Epatite tipo B	682
	■ Struttura e replicazione del virus	682
	■ Patogenesi e immunità	684
	■ Vie di trasmissione e fattori di rischio	685
	■ Sindromi cliniche	685
	■ Diagnosi di laboratorio	686
	■ Terapia, profilassi e controllo.....	686
50.4	Epatite tipo C.....	688
	■ Struttura e replicazione del virus	688
	■ Patogenesi e sindromi cliniche	689
	■ Epidemiologia, diagnosi di laboratorio, profilassi e controllo	689
	■ Terapia	690
50.5	Virus dell'epatite D	691
	■ Struttura e replicazione del virus	691
	■ Patogenesi e sindromi cliniche	691
	■ Epidemiologia, diagnosi di laboratorio, terapia, profilassi e controllo	692
50.6	Virus dell'epatite E	692
50.7	Virus dell'epatite G.....	693
	APPROFONDIMENTO Marker sierologici HBV	687

CAPITOLO 51

Parvoviridae

G. Gallinella, A. Garozzo

51.1	Generalità.....	696
	■ Struttura	696
	■ Replicazione.....	696
51.2	Parvovirus B19	698
	■ Epidemiologia e patogenesi	698
	■ Sindromi cliniche	698
	■ Diagnosi, terapia e prevenzione.....	700
51.3	Virus adeno-associai (AAV).....	700
51.4	Altri Parvovirus (HBoV, PARV4)	701

CAPITOLO 52

Papillomaviridae

A. Garozzo, G. Tempera, A. Stivala

52.1	Generalità.....	704
	■ Struttura	704
	■ Tassonomia	704
	■ Replicazione	704
52.2	Patogenesi e sindromi cliniche	705
	■ Meccanismi della citotrasformazione	706
52.3	Diagnosi.....	707
52.4	Profilassi e terapia	707

CAPITOLO 53

Orthomyxoviridae

A.T. Palamara, L. Nencioni

53.1	Struttura e replicazione del virus influenzale	710
	■ Proprietà del genoma	710
	■ Proprietà delle proteine.....	711
	■ Replicazione virale.....	712
53.2	Patogenesi ed epidemiologia.....	714
53.3	Diagnosi	716
53.4	Terapia e profilassi	716
	■ Farmaci anti-influenzali.....	716
	■ Vaccini.....	717

CAPITOLO 54

Paramyxovirus

C. Lagatolla

54.1	Generalità.....	720
	■ Struttura	720
	■ Replicazione.....	720
54.2	Virus del morbillo	721
	■ Patogenesi e sindromi cliniche	721
	■ Epidemiologia, diagnosi, terapia e profilassi.....	722
54.3	Virus della parotite	723
	■ Patogenesi e sindrome clinica	723
	■ Epidemiologia e profilassi.....	723
54.4	Virus respiratorio sinciziale	723
	■ Patogenesi e sindromi cliniche	723
	■ Epidemiologia, terapia e profilassi	724
54.5	Altri Paramyxovirus di interesse umano	724
	■ Virus ad ampio spettro d'ospite: Hendra e Nipah	724

CAPITOLO 55

Coronavirus, Rhabdovirus, Reovirus e Rotavirus

G. Bisignano, A. Nostro, A. Marino, G. Mandalari

55.1	Coronavirus.....	728
	■ Generalità	728
	■ Adesione alla cellula ospite, penetrazione ed assemblaggio virale	728
	■ Genoma virale e replicazione.....	728
	■ Epidemiologia, diagnosi e trattamento.....	729
	■ Patogenesi e sindromi cliniche	729
55.2	Rhabdovirus.....	731
	■ Generalità	731
	■ Adesione alla cellula ospite, penetrazione, replicazione e assemblaggio virale	732
	■ Sindromi cliniche	732
55.3	Reovirus.....	733
55.4	Rotavirus	734

CAPITOLO 56

Picornaviridae, Astroviridae e Caliciviridae

R. Pompei, A. Garozzo, V. Magliani

56.1	Enterovirus	737
	■ Patogenesi	737
	■ Epidemiologia.....	737
	■ Sindromi cliniche	738
56.2	Hepatovirus	741
56.3	Generi meno rappresentativi.....	741
56.4	Terapia e profilassi.....	742
	■ Rhinovirus e terapia del raffreddore	742
56.5	Astroviridae e Caliciviridae.....	742
	■ Astroviridae	742
	■ Caliciviridae	745

CAPITOLO 57

Arenavirus, Filovirus, Bunyavirus

C. Lagatolla

57.1	Arenavirus	750
	■ Morfologia e replicazione	750
	■ Sindromi cliniche	750
	■ Diagnosi, terapia e profilassi.....	750
57.2	Filovirus.....	751
	■ Morfologia	751
	■ Patogenesi e sintomatologia clinica	752

■ Epidemiologia.....	752	
■ Diagnosi, terapia e prevenzione.....	753	
57.3	Bunyavirus	754
■ Morfologia e replicazione	754	
■ Patogenesi e sindromi cliniche	754	
■ Epidemiologia.....	755	
■ Diagnosi, terapia e profilassi.....	755	

CAPITOLO 58

Togaviridae e Flaviviridae

M. Cinco, A. Garozzo

58.1	Togaviridae	758
	■ Manifestazioni cliniche e patogenesi	758
58.2	Flaviviridae.....	761
	■ Patogenesi e clinica.....	762
	■ Epidemiologia e particolarità di alcune gravi malattie indotte dai Flavivirus	763
58.3	Epidemiologia	766
58.4	Diagnosi e profilassi.....	766

APPROFONDIMENTO Epidemia di West-Nile in Italia 764

CAPITOLO 59

Retrovirus

P. Marconi, S. Aquaro, R. Manservigi

59.1	Generalità.....	770
	■ Struttura e morfologia.....	770
	■ Struttura del genoma.....	772
	■ Meccanismo di replicazione	772
59.2	Lentivirus: virus dell'immunodeficienza umana	772
	■ Morfologia del virione e struttura del genoma.....	772
	■ Ciclo biologico di HIV	774
	■ Trasmissione dell'infezione, evoluzione clinica e patogenesi dell'AIDS.....	776
	■ Diagnosi di laboratorio	779
	■ Epidemiologia	779
	■ Terapia	781
59.3	Deltaretrovirus di interesse umano: HTLV ..	785
	■ Patogenesi	786
	■ Epidemiologia.....	786
	■ Diagnosi di laboratorio	786

APPROFONDIMENTO Cellule permissive all'infezione da HIV 784

CAPITOLO 60

Prioni

G. Tempera, A. Garozzo, A. Stivala

- 60.1** Encefalopatie spongiformi trasmissibili 788
- 60.2** Natura dell'agente responsabile delle encefalopatie spongiformi trasmissibili e patogenesi della malattia da prioni 788
 - Formazione della proteina patologica PrP^{Sc} 790
- 60.3** Tipologie delle malattie da prioni 791
 - Predisposizione genetica alle malattie da prioni 792
- 60.4** Encefalopatia spongiforme bovina (ESB) e nuova variante della CJD (nvCJD) 792
 - Possibili modalità di infezione da materiale bovino infetto 792
 - Prove della possibile trasmissione all'Uomo 793
 - Prioni e "barriera interspecifica" 793
 - "Universo in espansione dei prioni" 794
- 60.5** Cenni di diagnosi di laboratorio di malattia da prioni 794
- 60.6** Prospettive terapeutiche 795
- 60.7** Considerazioni conclusive 795

CAPITOLO 61

Infezioni per apparati

N. Carlone, N. Mandras

- 61.1** Batteri e infezioni batteriche 798
- 61.2** Virus e infezioni virali 814

- 61.3** Miceti e infezioni micotiche 819
- 61.4** Parassiti e infezioni parassitarie 824

CAPITOLO 62

Medicina complementare e alternativa (CAM): nuove prospettive terapeutiche

M. Ribotto, V. Tullio, M. Di Giulio, A. Marino, A. Nostro

- 62.1** Punto di vista osservazionale 830
- 62.2** Scoperta delle cause delle malattie 830
- 62.3** Scoperta dei meccanismi metabolici delle malattie 831
- 62.4** Medicina metabolica moderna 831
- 62.5** La Natura è già integrata: esempi 832
 - Alla ricerca di nuove risposte scientifiche 832
 - Concetto di medicina complementare e alternativa (CAM) 833

APPROFONDIMENTO Strategie innovative antimicrobiche: oli essenziali e idrolati 835

APPROFONDIMENTO Strategie innovative per contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza e le infezioni microbiche sostenute da microrganismi difficili 838

APPROFONDIMENTO Strategie innovative antimicrobiche dal mondo minerale 839

GLOSSARIO G-1

INDICE ANALITICO I-1

SOMMARIO

» 14.1 Caratteristiche e ciclo replicativo dei virus

Struttura del virione

Sensibilità ad agenti fisici e chimici

Genoma virale

Replicazione dei virus

» 14.2 Classificazione dei virus

Classificazione di Baltimore

» 14.3 Rapporto virus-ospite

Convivenza virus-Uomo: viroma

Rapporto virus-cellula

Patogenesi virale

» 14.4 Difese immunitarie dell'ospite contro

l'infezione virale

Immunità innata

Immunità adattativa

Risposta antivirale e danno tissutale

Infezioni virali e malattie autoimmuni

Strategie virali per eludere le difese

immunitarie dell'ospite

» 14.5 Coltivazione dei virus

» 14.6 Titolazione virale

Titolo infettante

Titolo emoagglutinante

Titolazione fisica

I **virus**, il cui nome deriva dalla forma latina *virus*, che significa “tossina” o “veleno”, sono entità elementari con caratteristiche di parassiti endocellulari obbligati. Infatti, per la loro replicazione dipendono dall'apparato biochimico della cellula ospite, in quanto non possono produrre energia, né sintetizzare proteine, né replicarsi al di fuori della cellula parassitata. Nell'ambiente extracellulare le particelle virali, chiamate anche virioni, sono metabolicamente inertie e esistono in forma di particelle indipendenti e inattive. Pertanto, nel corso dell'evoluzione, sono stati selezionati e favoriti quei virus che sono in grado di utilizzare i meccanismi della cellula ospite per produrre le componenti virali. Il parassitismo dei virus è estremamente diffuso, sia tra gli organismi pluricellulari che unicellulari, e si può affermare che i virus sono in grado di parassitare qualsiasi forma di vita esistente dagli animali, alle piante, ai microrganismi compresi batteri e archeobatteri.

14.1 Caratteristiche e ciclo replicativo dei virus

■ Struttura del virione

L'unità di misura per le dimensioni del virione è il nanometro (nm). Le dimensioni dei virus animali vanno da poche decine a qualche centinaio di nanometri e, infatti, l'invisibilità al microscopio ottico e la filtrabilità sono state le prime caratteristiche riconosciute.

Dato che il limite di risoluzione del microscopio ottico è di circa 200 nm, le conoscenze di base sulla morfologia e struttura dei virus si sono sviluppate mediante l'uso del microscopio elettronico e di analisi chimiche.

La particella completa del virus è detta **virione**. I virioni sono costituiti da un genoma, che può essere una molecola di DNA o di RNA, circondato da un involucro proteico, denominato capsida o capsid (dal latino capsula, involucro). I virus formati solo da acido nucleico e capsid sono chiamati **“virus nudi”**; talvolta, nei virus degli eucarioti, il capsid virale può essere avvolto da una membrana di natura lipoproteica, detta pericapsid o envelope e questi virus vengono definiti **“virus rivestiti”** (**Figura 14.1**). Tutti i genomi virali sono aploidi, cioè presenti in una singola copia nella particella virale, ad eccezione del genoma dei Retrovirus, che è invece diploide.

Il **capsid** è costituito da proteine virus specifiche che conferiscono una struttura più o meno rigida, la cui forma serve come base per la distinzione morfologica, in grado di proteggere l'acido nucleico e di sopportare condizioni ambientali sfavorevoli. Le proteine del rivestimento sono codificate dal genoma virale, la cui ridotta lunghezza impone l'espressione di un numero limitato di proteine, definite strutturali, destinate alla formazione della particella virale. Per questo motivo, in genere, il rivestimento è composto da un numero variabile, ma sempre assai basso, di identiche catene polipeptidiche associate a formare il capsid virale. Siccome le catene polipeptidiche sono molecole asimmetriche, esse possono associarsi solo in due modalità: a simmetria icosaedrica-

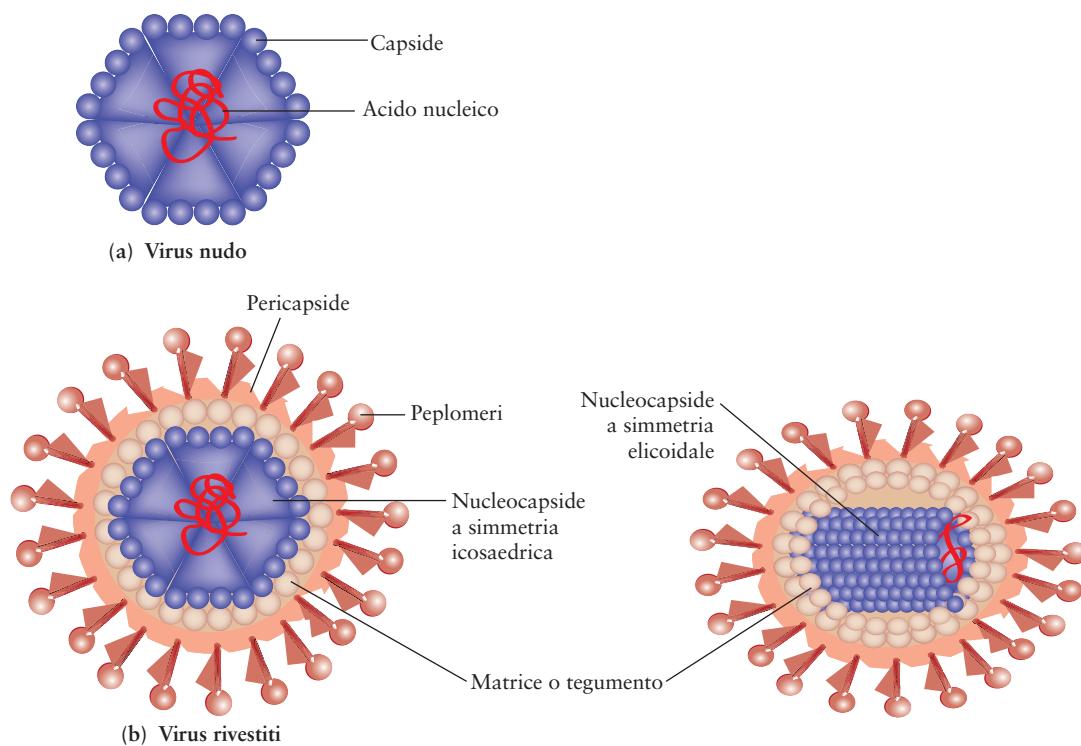


FIGURA 14.1 Strutture di un virus nudo (a) e di virus dotati di pericapsid (b). Il pericapsid è composto da lipidi, proteine e glicoproteine. Ha una struttura simile alle membrane cellulari da cui deriva per gemmazione.

ca o elicoidale. Queste due simmetrie permettono di formare un involucro compatto attorno all'acido nucleico e servono come base per la classificazione morfologica dei virus (**Figura 14.2**).

Il capsidge a **simmetria cubica** o **icosaedrica** (isometrica) presenta una forma quasi sferica, simile all'icosaedro, un poliedro regolare che ha 20 facce, ciascuna costituita da un triangolo equilatero, 30 spigoli (i lati dei triangoli) e 12 vertici (il punto d'incontro dei lati). Questo tipo di capsidge è costituito da unità ripetute (capsomeri o protomeri) contenenti un numero variabile di subunità proteiche (monomeri o polimeri). Nei capsidi isometrici di maggiori dimensioni ogni capsomero che occupa un vertice dell'icosaedro è formato da 5 monomeri che, al microscopio elettronico, appaiono come una struttura con un profilo pentagonale, denominata pentone. I capsomeri disposti sui lati dell'icosaedro sono formati da sei catene polipeptidiche, vengono definiti esoni e sono esavalenti, cioè in grado di contrarre rapporti con altri 6 capsomeri.

Il capsidge a **simmetria elicoidale** presenta una forma simile ad una bacchetta, al cui interno è contenuto l'acido nucleico virale (in genere RNA). La struttura è quella di un'elica costituita da subunità proteiche identiche (protomeri), connesse tra loro a formare una serie di dischi sovrapposti. È la lunghezza del filamento dell'acido nucleico a determinare, durante le fasi finali del ciclo di replicazione, la dimensione definitiva del capsidge, che assume la forma di bastoncino rigido, nei virus vegetali, o flessibile, nei virus animali. L'insieme dell'acido nucleico e del capsidge prende il nome di **nucleocapside**.

Esistono anche diversi virus con capsidi la cui struttura non è né elicoidale né icosaedrica e che possiedono strutture aggiuntive, come code proteiche o un insieme di membrane esterne a struttura complessa. Tra i virus animali, un'eccezione ai due tipi di simmetria del capsidge descritti è rappresentata dai Poxvirus, i virus di maggiori dimensioni, che presentano una struttura *complessa*, con strutture

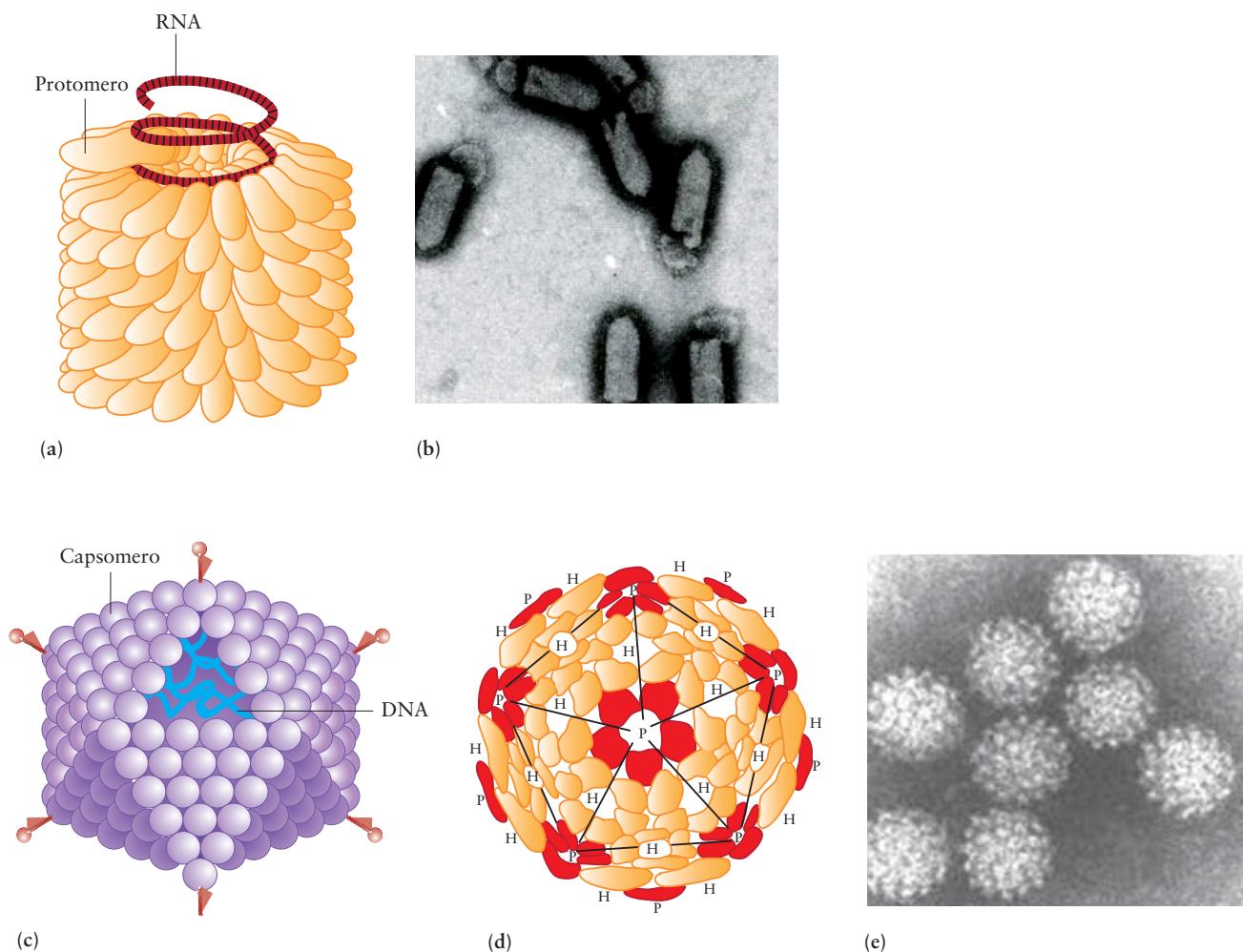


FIGURA 14.2 Struttura del capsidge. Simmetria elicoidale. (a) I protomeri, costituiti da singole e identiche unità proteiche, sono disposti secondo una simmetria elicoidale in cui è contenuto l'acido nucleico, in genere RNA. (b) Microfotografia elettronica di Rhabdovirus. Simmetria icosaedrica. (c, d) L'icosaedro è un solido formato da 20 facce (triangoli equilateri), 30 spigoli (i lati dei triangoli) e 12 vertici (punto di incontro dei lati). I protomeri, costituiti da diverse unità proteiche, si associano fra di loro a formare le diverse unità del capsidge, chiamate capsomeri. I capsomeri formati da 5 protomeri prendono il nome di pentoni e si trovano ai vertici dell'icosaedro, mentre quelli formati da sei protomeri sono denominati esoni e si trovano sulle facce e sugli spigoli. (e) Microfotografia elettronica di Parvovirus.

superficiali ricche di lipidi di aspetto tubolare e una struttura interna composta da un nucleoide centrale, contenente il DNA, e da due corpi laterali di natura proteica. I Poxvirus e altri virus a struttura complessa acquisiscono le loro membrane esterne con un meccanismo diverso da quello che i virus più piccoli utilizzano per formare il pericapside. Infatti, essi non usano un processo di gemmazione, ma vengono avvolti da membrane del reticolo endoplasmatico per acquisire due membrane.

Un'altra eccezione è costituita dai virus parassiti dei batteri o batteriofagi, la cui organizzazione complessa è costituita da un contenitore proteico isometrico (testa), che racchiude l'acido nucleico (DNA o RNA), collegato con un'appendice tubolare (o coda) e appendici caudali con apparato contrattile in grado di iniettare il genoma fagico nel citoplasma del batterio.

All'interno del capsode possono essere presenti proteine (ad es. enzimi importanti per la replicazione virale) e/o proteine associate all'acido nucleico per determinarne la stabilità. Queste ultime sono chiamate nucleoproteine e l'insieme delle proteine del capsode virale con l'acido nucleico virale è definito **nucleocapside**.

Alcuni virus animali a simmetria icosaedrica possiedono il pericapside, mentre tutti i virus animali con capsode elicoidale sono sempre provvisti di questo ulteriore involucro di natura lipoproteica entro il quale il nucleocapside si trova raggomitolato. Il **pericapside**, dunque, è costituito da porzioni di membrana cellulare, modificate dall'inserzione di proteine virus-specifiche. Le membrane cellulari coinvolte nella formazione del pericapside possono essere quella citoplasmatica, nucleare, dell'apparato del Golgi o del reticolo endoplasmatico rugoso; pertanto, i lipidi e i carboidrati che compongono il pericapside derivano dalla cellula. Le proteine pericapsidiche sono invece di origine virale, sono glicosilate (glicoproteine) prima di essere inserite nell'*envelope* e sono evidenziate nella particella virale come proiezioni superficiali, denominate peplomeri o spicole (*spikes*) (Figura 14.1). Una conseguenza della presenza dell'involucro lipoproteico è la sensibilità dei virus al trattamento con solventi dei lipidi (etero) che ne abolisce la capacità infettante. La funzione degli involucri esterni all'acido nucleico (capsode e pericapside) è duplice, ovvero di protezione dell'acido nucleico dalle nucleasi presenti nei liquidi extracellulari e per l'inizio dell'infezione tramite l'interazione delle proteine e glicoproteine sulla superficie del virus (antirecettori) con il recettore specifico presente sulla membrana citoplasmatica della cellula ospite.

Nei virus con envelope è spesso presente una proteina, di solito non glicosilata, definita **proteina di matrice (M)** o più proteine che costituiscono il **tegumento (T)**, disposte a formare un rivestimento, strettamente aderente al lato interno del pericapside stesso. Tali proteine possono contribuire a rendere

maggiormente rigido il pericapside e svolgono un ruolo importante di ancoraggio del nucleocapside durante la maturazione del virus nel processo di replicazione. Alcune proteine del tegumento risultano particolarmente importanti nel regolare i rapporti virus-cellula nelle prime fasi dell'infezione.

Sensibilità ad agenti fisici e chimici

Al di fuori della cellula i virus sono altamente termosensibili. Pochi minuti di esposizione ad una temperatura di 55-60°C sono sufficienti per denaturare le proteine del capsode con conseguente perdita della capacità infettante. Pertanto, i virus devono essere conservati a basse temperature e, per lunghi periodi di conservazione, è necessario disporre di congegneri a -80°C. I virus provvisti di pericapside sono di norma più labili dei virus nudi e talvolta vengono inattivati anche da un solo ciclo di congelamento e scongelamento; inoltre, come detto sopra, i virus con pericapside sono inattivati rapidamente dal trattamento con solventi dei lipidi, che alterano la struttura del pericapside rendendo quindi impossibile l'interazione tra l'antirecettore virale e il recettore cellulare e abolendone l'infettività.

Genoma virale

Il genoma dei virus consiste di DNA (deossiribovirus) o RNA (ribovirus) con diverse configurazioni (Figure 14.3 e 14.4).

Il genoma dei **deossiribovirus** consiste di una sola molecola di DNA, che è generalmente lineare e bicatenaria (dsDNA). Ci sono comunque alcune eccezioni, rappresentate dai Parvovirus, il cui genoma è costituito da una molecola di DNA a singolo filamento (ssDNA), dai Papillomavirus in cui è presente un dsDNA circolare e dagli Hepadnavirus il cui DNA è circolare e parzialmente bicatenario. Molti DNA lineari presentano, comunque, sequenze terminali invertite e ripetute che ne consentono la circolarizzazione, che è una fase importante durante il processo di replicazione. Le dimensioni dei genomi a DNA variano da circa 5 kb dei Parvovirus a 250 kb dei Poxvirus. Pertanto, la capacità teorica di codificare proteine può variare enormemente. Inoltre, non bisogna dimenticare che nel trascritto primario del genoma virale esistono fenomeni di *splicing* che determinano la rimozione di sequenze non codificant (introni) e di *splicing*, alternativo, che favoriscono la formazione di diverse proteine. In tal modo, i virus di dimensioni minori riescono a sfruttare al massimo le ridotte dimensioni del loro genoma.

Nell'ambito dei **ribovirus** il genoma è formato, nella maggioranza dei casi da una sola molecola lineare di RNA e in alcuni casi da diverse e distinte molecole di RNA a singola elica o doppia elica (genoma segmentato). Inoltre, nella famiglia dei Retrovirus il genoma è costituito da due molecole identiche di

Acido nucleico		DNA						
Simmetria		Icosaedrica				Complessa		
Nudo o pericapside		Nudo		Pericapside		Pericapside		
Genoma		ss	ds	ds	ds	ds/ss	ds	ds
		lineare	circolare	circolare	lineare	circolare	lineare	lineare
* Famiglia	Parvo	Polyoma	Papilloma	Adeno	Hepadna	Herpes	Pox	
Polimerasi virale		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Diametro virione (nm)	18-26	45-55	45-55	70-90	42	150-200	170-200 × 300-450	
Dimensione genoma (kb)	1,3-3,8	5	8	30-42	3,2	120-220	130-375	

(*) suffisso = viridae (ad es. *Parvoviridae*)

FIGURA 14.3 Classificazione dei virus a DNA. (ss. singolo filamento; ds, doppio filamento).

Acido nucleico		RNA											
Simmetria		Icosaedrica					Elicoidale						
Nudo o pericapside		Nudo		Pericapside			Pericapside						
Genoma		ds 10-12 segmenti	(+)ss continuo	(+)ss continuo	(+)ss continuo	(+)ss continuo	(+)ss 2 copie	(+)ss continuo	(-)ss continuo	(-)ss 3 segmenti	(-)ss 8 segmenti	(-)ss continuo	(-)ss 2 segmenti
* Famiglia	Reo	Astro	Calici	Picorni	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Bunya	Orthomyxo	Paramyxo
Polimerasi virale	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Diametro virione (nm)	60-80	60	35-40	28-30	40-50	60-70	80-130	80-160	80 × 790-14.000	70-85 × 90-120	130-380	90-120	150-300
Dimensione genoma (kb)	19-30	7	8	7-8	10	12	7-11	20-23	19	13-16	10-23	12-15	15-16

(*) suffisso = viridae (ad es. *Reoviridae*)

FIGURA 14.4 Classificazione dei virus a RNA. (ss. singolo filamento; ds, doppio filamento).

RNA lineare monocatenario (genoma diploide). Anche i genomi a RNA possono essere circolari, per la presenza, alle estremità, di legami idrogeno, non covalenti, più deboli di quelli covalenti, che caratterizzano i genomi dei virus a DNA. Inoltre, nei ribovirus il genoma può essere ulteriormente differenziato a seconda che l'RNA abbia una polarità positiva (RNA+), ovvero possa funzionare direttamente come mRNA, o negativa (RNA-), ovvero per essere espresso debba prima essere copiato in molecole complementari di mRNA ad opera di una RNA polimerasi-RNA dipendente, associata al virione. La variazione dei pesi molecolari delle molecole di RNA contenute nei vari gruppi di ribovirus è minore rispetto a quella osservata per i virus a DNA. In particolare, la quantità di informazioni, contenuta nel genoma dei ribovirus più grandi è sempre di gran lunga inferiore a quella presente nel genoma dei deossiribovirus di maggiori dimensioni. L'acido nucleico virale dei ribovirus è spesso associato a proteine a funzione stabilizzante, enzimatica e regolatrice.

I virus delle piante tendono ad avere genomi composti da un singolo filamento di RNA mentre i batteriofagi spesso hanno un genoma a DNA a doppia elica.

■ Replicazione dei virus

Le diverse famiglie di virus utilizzano differenti strategie replicate a seconda della caratteristiche del genoma. È infatti intuitivo che le esigenze dei virus con genoma a DNA siano diverse da quelle dei virus con genoma ad RNA. L'evento chiave della replicazione è la sintesi di proteine virali ad opera del macchinario di sintesi proteica della cellula infettata. Perciò, il virus deve sintetizzare, o possedere, molecole di RNA che funzionino da mRNA che la cellula possa riconoscere come tali e tradurre nelle rispettive proteine. Le varie famiglie di virus si sono evolute e adattate alla cellule ospite sviluppando diverse strategie replicate per raggiungere tale scopo.

La cellula fornisce i substrati, l'energia e gli strumenti necessari per la sintesi delle proteine virali e per la replicazione del genoma, mentre i processi che la cellula non può compiere sono effettuati da enzimi codificati dal genoma virale.

La moltiplicazione virale avviene all'interno della cellula infettata ed è assolutamente peculiare in quanto il virus perde l'unità morfologica che caratterizza il virione nella fase extracellulare e, inoltre, l'acido nucleico e le proteine virali strutturali vengono sintetizzati separatamente, spesso anche in compartimenti cellulari diversi, in un gran numero di copie che poi si associano a formare virioni maturi al termine del ciclo replicativo. Affinché si verifichi un'**infezione produttiva**, che permetta cioè un ciclo completo di replicazione virale con formazione di nuova progenie virale, è necessario che il virus infetti una cellula che

sia **sensibile** e **permissiva**. Con il termine **sensibile** si intende una cellula che possiede recettori che siano riconosciuti dagli antirecettori virali, mentre con il termine **permissiva** si intende una cellula che offre al virus le condizioni necessarie per consentire la completa trascrizione del genoma e la sintesi delle proteine virus-specifiche.

Le fasi principali dei processi replicativi sono le stesse per tutti i virus e possono essere schematicamente suddivise in (**Figura 14.5**):

- **adsorbimento o attacco** del virione alla superficie cellulare;
- **penetrazione** del virus all'interno della cellula;
- **spogliazione** ed esposizione dell'acido nucleico virale;
- **sintesi delle macromolecole** virus-specifiche;
- **assemblaggio e maturazione** dei virioni;
- **rilascio o liberazione** della nuova progenie virale.

Nelle fasi di penetrazione e rilascio del virus possono essere coinvolte delle proteine virali chiamate viroporine (vedi Approfondimento *Viroporine*).

Adsorbimento o attacco del virus alla cellula bersaglio

Il contatto iniziale tra virus e cellula è il risultato di collisioni casuali e il virus può adsorbirsi solo a quelle cellule che possiedano, sulla loro superficie, recettori complementari agli antirecettori virali, o proteine virali di ancoraggio (VAP), presenti sulla superficie del virione (**Tabella 14.1**). I recettori cellulari possono essere proteine (normalmente glicoproteine) o i residui di carboidrati presenti su glicoproteine o glicolipidi. Possono essere necessari anche co-recettori che, dopo che è avvenuto il riconoscimento recettore-antirecettore, favoriscono l'attacco del virione alla cellula. I virus animali possiedono più antirecettori distribuiti sulla superficie del virione e i virus di maggiori dimensioni possono presentare più di un tipo di antirecettore. Nei virus provvisti di pericapside, gli antirecettori sono in genere glicoproteine monomeriche o associate a formare i peplomeri, mentre nei virus nudi si tratta di proteine che formano il capsode. Per quanto riguarda i recettori cellulari si tratta di molecole superficiali che fisiologicamente svolgono altre funzioni e che casualmente presentano una o più regioni complementari all'antirecettore virale (Tabella 14.1). In alcuni casi si tratta di molecole presenti in diversi tipi di cellule e anche in differenti specie animali, mentre in altri casi si tratta di recettori specifici solo di alcuni tipi cellulari. La capacità di un virus di interagire con il recettore determina un peculiare tropismo del virus. Infatti, i virus che hanno un ampio spettro d'ospite, ovvero che possono infettare differenti tipi cellulari e/o numerose specie animali, utilizzano come recettori strutture ampiamente diffuse e conservate sulla superficie cellulare; invece, i virus che utilizzano come recettori molecole specifiche di un tipo cellula-

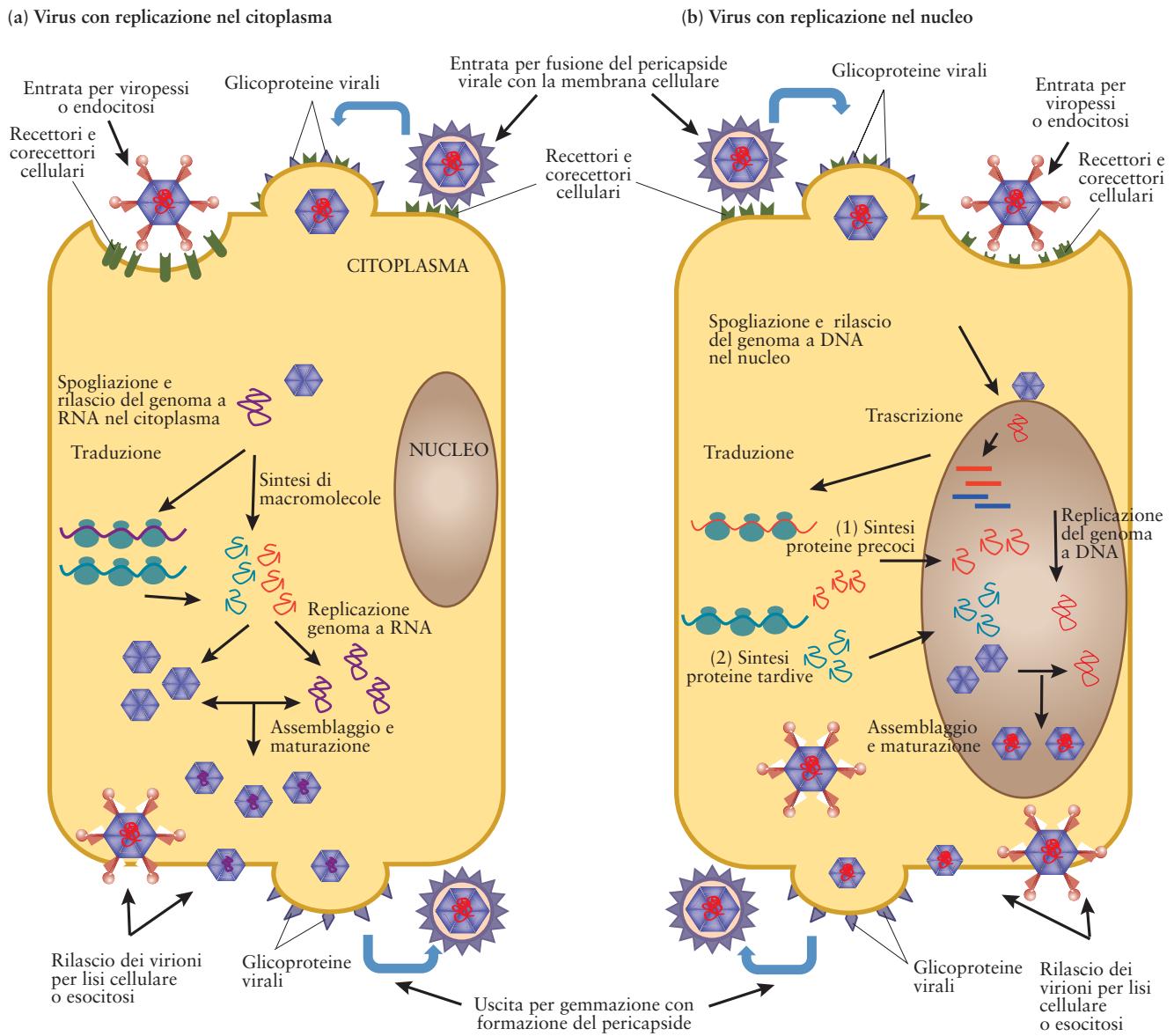


FIGURA 14.5 Fasi principali del ciclo replicativo nei virus a RNA (a) e nei virus a DNA (b). Entrambe le classi di virus possono entrare per endocitosi o per fusione e uscire dalla cellula ospite per lisi cellulare, esocitosi o per gemmazione attraverso le membrane nucleari e/o cellulari.

re avranno un tropismo ristretto di specie, di organo o di tessuto.

L'interazione tra recettore cellulare e antirecettore virale è indipendente dalla temperatura e dalla produzione di energia, può avvenire anche con cellule morte o frammenti di membrana e richiede solo un ambiente ricco di ioni per neutralizzare le cariche di superficie delle strutture complementari e ridurne la repulsione elettrostatica.

Data quindi l'importante funzione iniziale svolta dall'antirecettore virale nel processo di infezione e di replicazione è intuitivo comprendere che gli anticorpi che riconoscono l'antirecettore sono in grado di impedire l'adsorbimento del virus alla cellula, neutralizzando la sua capacità infettante. Pertanto la funzione principale di un buon vaccino antivirale è quella di indurre anticorpi neutralizzanti.

Penetrazione del virus nelle cellule

La penetrazione dei virus animali all'interno di una cellula sensibile si verifica immediatamente dopo l'attacco al recettore ed è un processo che richiede un intervento attivo della cellula e che si verifica solo alla temperatura ottimale per le cellule. Il meccanismo di ingresso dipende dalla struttura del virione (**Figura 14.6**). La maggior parte dei virus nudi entra nella cellula per endocitosi, cioè con lo stesso meccanismo che la cellula utilizza per internalizzare molecole, come ormoni e lipoproteine, o mediante traslocazione attraverso la membrana cellulare (Figura 14.6a,b). Nel caso dei virus provvisti di pericapside la penetrazione può avvenire attraverso due meccanismi, entrambi mediati da glicoproteine presenti sul pericapside. Il primo consiste nella fusione del pericapside con la membrana cellulare esterna, dove

Virus	VAP	Cellula bersaglio	Recettore
Rhinovirus	Complesso VP1-VP2-VP3	Cellule epiteliali	ICAM-1 (proteina della superfamiglia delle immunoglobuline)
Rotavirus	VP7 e VP4	Enterociti	Acido sialico cellulare e altri recettori cellulari
Virus dell'influenza	gpHA	Cellule epiteliali	Acido sialico cellulare
Virus di Epstein-Barr	gp350 e gp220	Linfociti B	Recettore CR2 del frammento C3d del complemento (CD21)
Virus dell'herpes simplex (HSV)	gB, gC, gD	Diversi tipi cellulari	Eparansolfato [componente dei glicosaminoglicani presenti nella matrice extracellulare (glucocalice)], seguito dalla interazione con i corecettori HVE (<i>herpesvirus entry mediator</i>), appartenenti alla famiglia di recettori del TNF (<i>tumor necrosis factor</i>), e nectina 1 e 2, molecole di adesione della superfamiglia delle immunoglobuline
Poliovirus	VP1	Cellule epiteliali	Proteina della superfamiglia delle immunoglobuline
Virus del morbillo	gpHA	Diversi tipi cellulari	CD46 o, in alternativa, moesina (<i>membrane-organizing extension spike protein</i>)
Virus della rabbia	gpG	Neuroni	Recettore nicotinico per l'acetilcolina
Virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV-1)	gp 120	Linfociti T helper, macrofagi	Molecola CD4 e co-recettori chemochinici (CXCR4, CCR5)
Adenovirus	Porzione distale delle fibre e polipeptide III della base del pentone	Cellule epiteliali	Proteina CAR (recettore Coxackievirus e Adenovirus) della superfamiglia delle immunoglobuline o CD46 seguito dall'interazione del polipeptide III con alcune integrine
Virus dell'epatite B (HBV)	PreS1	Epatociti	Non ancora identificato
Virus dell'epatite C (HCV)	E2 e E1	Epatociti	CD81 (proteine della famiglia delle tetraspanine) seguito da altri co-recettori

TABELLA 14.1 Esempi di antirecettori o proteine virali di attacco (VAP) e di recettori cellulari.

le proteine fusogene del virus sono funzionali a pH neutro e vengono immediatamente attivate in seguito all'interazione con il recettore cellulare. Si ha così un'immediata liberazione del nucleocapside nel citoplasma cellulare (Figura 14.6c). Alternativamente, il virione entra nella cellula all'interno di un endosoma dove l'abbassamento del pH attiva le proteine fusogene del pericapside favorendone la fusione con la membrana dell'endosoma (Figura 14.6d). Il primo meccanismo, denominato *fusion from without*, è tipico di diversi virus, come gli Herpesvirus, mentre il secondo, *fusion from within*, è caratteristico del virus dell'influenza. Vi sono anche alcune glicoproteine del pericapside, come la glicoproteina F del virus del morbillo (Paramyxovirus), la cui attività fusogena viene attivata in seguito a taglio proteolitico operato da specifiche proteasi cellulari.

L'ingresso dei virus nelle cellule delle piante o dei funghi è diversa da quello nelle cellule animali, e questo dipende dalla rigidità delle pareti cellulari formate, rispettivamente, da cellulosa o chitina. La maggior

parte dei virus entra in queste cellule dopo aver creato una rottura nella parete cellulare. Nei batteri, invece, le particelle virali o batteriofagi iniettano il loro genoma attraverso la parete cellulare mentre il capsidé rimane all'esterno.

Spogliazione o uncoating

Una volta entrato nella cellula ospite, il nucleocapside deve essere guidato al sito di replicazione all'interno della cellula ed il capsidé deve essere rimosso (Figure 14.5 e 14.6). Il meccanismo con il quale avviene la completa disaggregazione delle proteine virali non è ben chiaro ed è probabile che intervengano enzimi cellulari e/o virali oppure avvenga per semplice dissociazione. Il processo di spogliazione può essere avviato dall'ancoraggio al recettore, promosso dall'ambiente acido o da proteasi che si trovano nei lisosomi ed endosomi ed è associato ad una **fase di eclisse** dove, nella cellula, non sono presenti particelle virali. La fase di eclisse dura fino a che non inizia a formarsi la nuova progenie virale.

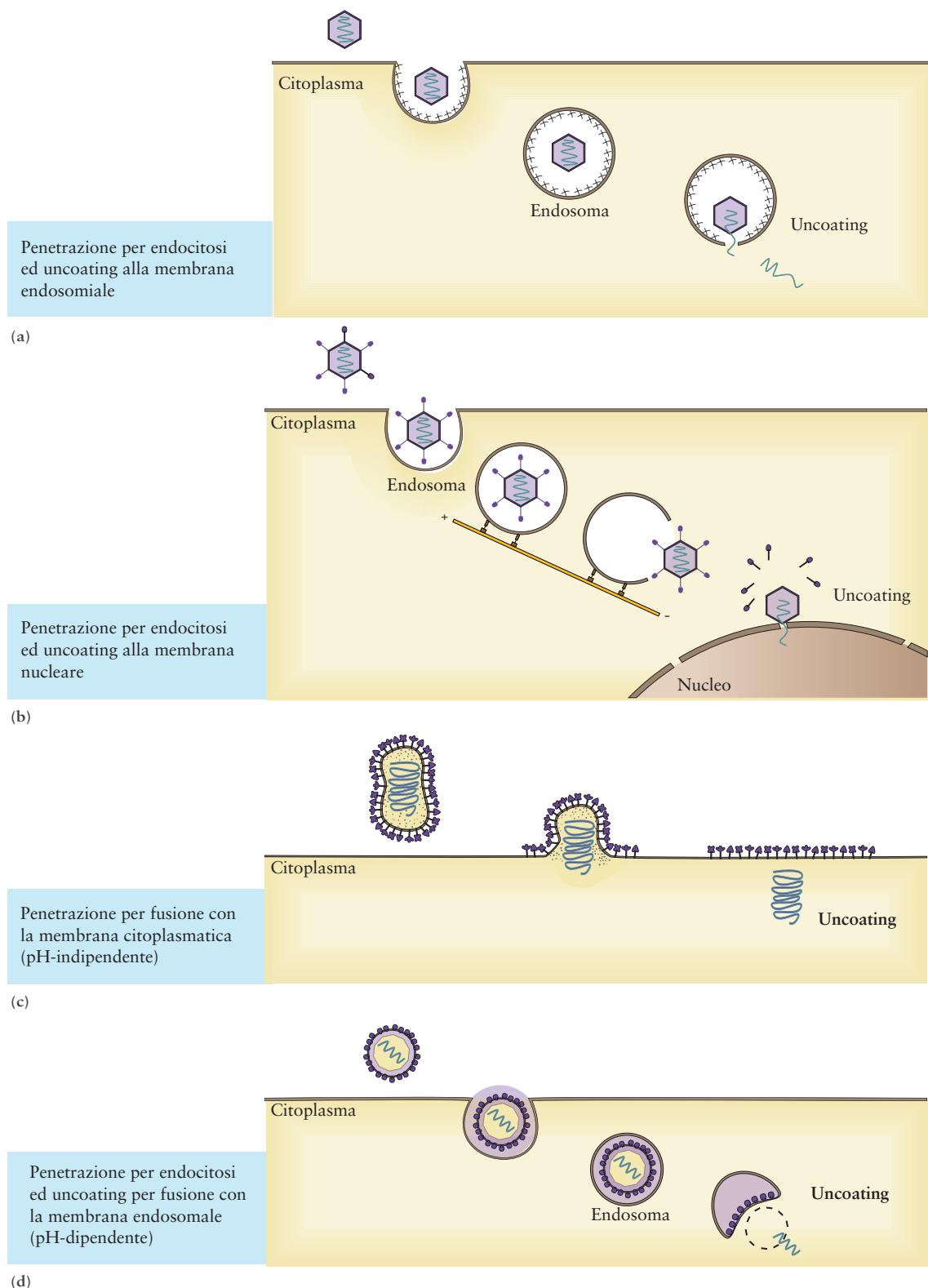


FIGURA 14.6 Penetrazione del virus nella cellula ospite e spogliamento (“*uncoating*”) del virione. La penetrazione all’interno della cellula si verifica in seguito all’interazione fra antirecettore virale e recettore cellulare. La penetrazione può avvenire attraverso due meccanismi principali, di cui il primo è tipico dei virus nudi ed avviene per endocitosi del virus attraverso vescicole intracellulari. Questo processo richiede la formazione di fossette rivestite di clatrina e la loro fusione con gli endosomi (**a** e **b**). (**a**) Nei Picornavirus, virus a RNA, la penetrazione nel citoplasma è strettamente connessa all’acidificazione della vescicola ed al successivo uncoating. L’interazione di regioni idrofobiche, presenti sulle proteine del capside, con le membrane endosomiali induce la formazione di pori attraverso i quali passa il genoma, che viene rilasciato nel citoplasma. (**b**) Negli Adenovirus, virus a DNA, il nucleocapside viene rilasciato dall’endosoma nel citoplasma, ed in seguito all’interazione con il citoscheletro viene trasportato ai pori nucleari dove ha luogo l’uncoating ed il genoma virale è rilasciato nel nucleo. Il secondo meccanismo è tipico dei virus con pericapside e richiede la fusione del pericapside o direttamente con la membrana cellulare esterna (**c**) oppure, dopo endocitosi, con la membrana dell’endosoma (**d**). Questo processo richiede la presenza di proteine fusogene sul pericapside e nel primo caso è pH-indipendente (ad es. Retrovirus), mentre nel secondo è pH-dipendente (ad es. Orthomyxovirus).

Sintesi delle macromolecole virus-specifiche

Una volta che il genoma è stato introdotto nella cellula, esso segue un percorso diverso a seconda che sia a RNA o a DNA. Per la replicazione del genoma virale i virus hanno evoluto diverse strategie che dipendono dalla natura del genoma e dal sito in cui avviene la replicazione. Nella cellula eucariotica gli mRNA vengono sintetizzati nel nucleo dalla RNA polimerasi II-DNA-dipendente cellulare. Quindi, i virus a DNA, che siano in grado di raggiungere il nucleo della cellula ospite, utilizzano il sistema trascrittivo cellulare per sintetizzare i propri mRNA. La cellula eucariotica non è invece in grado di sintetizzare mRNA a partire da una molecola di RNA. Pertanto la produzione del genoma virale a RNA è meno dipendente dalla sintesi proteica della cellula ospite. I ribovirus a RNA(–) devono possedere nel loro virione una RNA polimerasi virale che consenta immediatamente la sintesi di mRNA, mentre quelli a RNA(+) devono codificare gli enzimi necessari per la trascrizione e replicazione del proprio genoma.

Le proteine che vengono sintetizzate sono sia strutturali, ovvero incorporate nei nuovi virioni, che non strutturali, ovvero gli enzimi coinvolti nella replicazione dell'acido nucleico virale e le proteine con funzioni regolatrici delle sintesi macromolecolari virali e della cellula ospite. Nel caso di alcuni deossiribovirus è possibile distinguere le sintesi proteiche virus-specifiche in precoci e tardive. Le proteine precoci sono fondamentalmente proteine non strutturali e sono tradotte da mRNA trascritti dal genoma parentale, mentre quelle tardive sono in linea di massima strutturali e sono tradotte da mRNA trascritti dall'acido nucleico virale neosintetizzato.

Assemblaggio e maturazione

Il processo di assemblaggio consiste nel raggruppamento in un particolare sito della cellula (citoplasma o nucleo) di tutte le componenti necessarie a formare il virione maturo e varia nei diversi virus. Le proteine che formano il capsode sono in grado di autoassemblarsi. Protomeri e capsomeri sono legati tra loro mediante legami deboli non covalenti. Infatti, i capsidi (vuoti) sono facilmente dissociabili nei loro costituenti.

La maturazione è lo stadio del ciclo replicativo in cui il virus diventa infettante. La maturazione coinvolge modificazioni strutturali nella particella virale, come tagli proteolitici specifici delle proteine capsidiche o diversi gradi di glicosilazione delle proteine pericapsidiche. La fase di assemblaggio può presentare errori portando alla formazione di capsidi vuoti, senza genoma virale, o incompleti.

Fuoriuscita dalla cellula

I virus fuoriescono dalla cellula secondo due meccanismi. Per la maggior parte dei virus nudi, il rilascio della progenie virale è un processo semplice e consiste nella lisi cellulare indotta dal blocco della sintesi

delle macromolecole e dall'alterata permeabilità cellulare, che consente il rilascio dei virioni neoformati. I virus con pericapside lo acquisiscono attraverso il processo di gemmazione, che può avvenire a livello della membrana nucleare, citoplasmatica o a livello di membrane intracellulari, ed è seguito dal rilascio del virus nel compartimento extracellulare. La gemmazione è preceduta dall'inserimento di proteine virali che vengono glicosilate dall'apparato biosintetico della cellula ospite. Per i virus che vengono rilasciati per gemmazione non è sempre possibile identificare l'assemblaggio, la maturazione e il rilascio delle particelle virali come fasi distinte e separate.

14.2 Classificazione dei virus

I virus sono raggruppati in diversi livelli gerarchici di ordine, famiglia, sottofamiglia, genere e specie sulla base delle proprietà condivise. Nell'ambito di tali gruppi i virus sono classificati dal Comitato internazionale sulla tassonomia dei virus (ICTV, International Committee on Taxonomy of Viruses) in ordini (la cui denominazione termina con il suffisso *-virales*), famiglie (la cui denominazione termina con il suffisso *-viridae*), sottofamiglie (suffisso *-virinae*), generi (suffisso *-virus*) e specie, solitamente indicata con la denominazione attribuita al virus al momento del primo isolamento. Sono stati stabiliti sei ordini: *Caudovirales*, *Herpesvirales*, *Mononegavirales*, *Nidovirales*, *Picornavirales* e *Tymovirales*. Questi ordini comprendono virus con diversi organismi ospiti. Una famiglia di virus può essere costituita da membri che si riproducono solo nei vertebrati, solo negli invertebrati, solo nelle piante o solo nei batteri (batteriofagi). Alcune famiglie contengono virus che si replicano in più di uno di questi ospiti. Ad oggi, si conoscono più di 30.000 diversi virus isolati che sono raggruppati in più di 71 famiglie, in 164 generi e 3600 specie.

I criteri di classificazione possono comprendere: la patologia che essi provocano (ad es., virus dell'epatite), la via di trasmissione, i tessuti bersaglio e la sede anatomica (ad es., **Adenovirus** la cui sede sono le adenoidi) e soprattutto le dimensioni (ad es., i **Picornavirus** da "pico" di piccole dimensioni ed "RNA" con riferimento al loro genoma), la morfologia, il tipo di genoma e le strategie di replicazione. Nomi, come ad esempio **Rotavirus**, descrivono la struttura del virus. Infatti, questo è un genere di virus a RNA che, al microscopio elettronico, ha un aspetto simile a quello di una ruota, da cui è derivato il nome. Il nome **Retrovirus**, invece, deriva dal fatto che il virus è caratterizzato da un genoma a RNA che, durante il ciclo replicativo nella cellula ospite, viene retrotrascritto ("retro": inverso) in una molecola di DNA.

I virus a DNA che interessano la patologia umana sono divisi in 8 famiglie e quelli a RNA in almeno 17 famiglie (Figure 14.3 e 14.4).

N. Carlone • R. Pompei • V. Tullio

Microbiologia Farmaceutica

Accedi ai contenuti digitali ➤ Espandi le tue risorse ➤ con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere ai **contenuti digitali**.
L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.



€ 59,00

