



#SIMcsiamo @ECCMID2017

La SIM ha condiviso sui canali social alcuni *highlights* dall'*European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)* tenutosi a Vienna dal 22 al 25 Aprile, il video è disponibile al sito <https://societaitalianamicrobiologia.wordpress.com/>. Cogliamo l'occasione per **ringraziare tutti i Soci che hanno partecipato con poster o comunicazioni orali** al congresso e i **membri del Direttivo SIM che hanno moderato e organizzato importanti sessioni**. L'Italia, per numero di partecipanti e contributi inviati si è classificata al 5 posto tra i primi 10 Paesi presenti al congresso. Complimenti!

Executive Board Member	Session Chair
Prof. CF Perno	HIV: culprit or facilitator?
Prof. GF Donelli	Biofilms: novel methods in treatment & prevention
Prof. M Sanguinetti	The impact of direct-from-whole-blood identification of sepsis pathogens: clinical and economic benefit of T2Candida and preview of T2Bacteria performance (T2Biosystems) Advances in diagnostic mycology
Prof.ssa S Stefani	Practical solutions for real-world problems (Roche) Infections due to MRSA: walking a fine line to meet real-world expectations (MSD)

Comunicato stampa della SIM - caso vaccino anti-HPV e trasmissione Report

La SIM ha rilasciato in data 21.04.17 un comunicato stampa per sostenere l'affidabilità e solidità delle Istituzioni che vigilano sulla sicurezza di tutti i prodotti medicinali e per rimarcare, al contempo, l'importanza della ricerca indipendente. Il comunicato è leggibile al sito <https://societaitalianamicrobiologia.files.wordpress.com/2017/04/comunicato-sim-21-04-17.pdf>

Settimana mondiale dell'immunizzazione – 22-28 aprile 2017



Anche quest'anno si celebra la settimana mondiale dell'immunizzazione coordinata dalla World Health Organization (WHO). La SIM, da sempre, sostiene con fermezza l'importanza della vaccinazione, lo strumento preventivo più efficace a disposizione della Sanità Pubblica, e la promozione della sua diffusione. **La SIM ha, dunque, aderito alla campagna di sensibilizzazione e alle linee guida della WHO adottando e promuovendo iconografiche educative.** Di seguito alcuni dei messaggi lanciati dalla SIM.



I vaccini proteggono da malattie gravi e limitano la diffusione dell'antibiotico-resistenza.



Biologia sintetica: un nuovo approccio per lo sviluppo di vaccini

L'aumento delle malattie infettive e le conseguenti possibili epidemie (**EIDS, emerging infectious diseases**) sono, ad oggi, non solo dovute alla **diffusione di batteri multi resistenti**, ma anche a numerosi fattori tra i quali la **crescita globale della popolazione**, **l'aumento dell'aspettativa di vita**, un **processo crescente di urbanizzazione** e diversi **cambiamenti climatici**. Infatti, epidemie come quella di ebola, Zika o quella della sindrome respiratoria

acuta grave (SARS) sono state protagoniste degli ultimi anni. Secondo gli esperti, questo tipo di eventi richiederanno in futuro delle **strategie e delle misure preventive sempre più efficaci** che contribuiscano ad affrontare l'emergenza adeguatamente.



Un articolo pubblicato su **PNAS** (Proceedings of the National Academy of Sciences) nato dalla collaborazione tra l'italiano considerato il padre delle "Reverse Vaccinology", il **Prof. Rino Rappuoli**, insieme alla prestigiosa **Università di Harvard**, sostiene che la **biologia sintetica è la nuova frontiera** che permetterà di contrastare prontamente eventuali future pandemie. Recentemente, infatti, al fine di progettare sempre più velocemente nuovi vaccini, sono state create delle piattaforme tecnologiche che utilizzano vettori contenenti geni sintetici. Il vantaggio principale nell'uso di queste piattaforme è che sono estremamente versatili, poiché con cambiamenti minimi nella chimica possono essere utilizzate per disegnare diversi vaccini con una riduzione drastica dei costi.

Per maggiori informazioni clicca qui

<http://www.pnas.org/content/early/2017/04/06/1701410114.abstract>

L'acido clorogenico contro il virus dell'influenza A

Ad oggi esistono due classi di farmaci antiinfluenzali, gli **inibitori dei canali ionici M2** e gli **inibitori delle neuraminidasi (NAi)**. Gli antivirali, che bloccano i canali M2, sono efficaci solo nei confronti del virus dell'influenza A, inoltre **alcuni virus sono diventati resistenti ai più comuni NAi** utilizzati nella pratica clinica a causa di mutazioni nella sequenza aminoacidica del loro patrimonio genico; dunque, attualmente, la sfida dei ricercatori è quella di **sviluppare nuove misure antivirali**. Il meccanismo d'azione e l'efficacia dell'**acido clorogenico (CHA)**, una molecola prodotta da *Lonicera japonica Thunb*, una pianta utilizzata già nella Medicina Tradizionale Cinese per trattare le infezioni delle alte vie respiratorie causate da virus influenzali e parainfluenzali, sono stati valutati in un lavoro pubblicato recentemente sulla nota rivista del gruppo **Nature, Scientific Reports**.

I risultati di questo studio mostrano una forte **attività inibitoria** del CHA, sia *in vitro* che *in vivo*, **contro i virus H1N1 e H3N2**, ceppi virali resistenti all'azione dell'oseltamivir. In particolare, l'attività inibitoria è stata confermata poiché in assenza di CHA i virus erano

nuovamente in grado di formare e rilasciare nuove particelle virioniche dalle cellule infette, mentre l'iniezione intravenosa di CHA, in modelli murini, conferiva una **protezione del 60% e del 50%** rispettivamente contro i virus H1N1 e H3N2, riducendo oltre al titolo virale l'infiammazione polmonare.

Infatti, il CHA era in grado di **ridurre la secrezione dell'interleuchina-6 (IL-6) e del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α)**, alleviando così il processo infiammatorio e riducendo il danno a tessuti polmonari. Durante un processo infettivo causato dai virus dell'influenza A, alcune cellule come i monociti ed i macrofagi, in risposta ad un eccessivo titolo virale, iniziano a secernere IL-6 e TNF- α , il cui accumulo è responsabile dell'insorgenza di complicanze polmonari secondarie come le polmoniti.



L'acido clorigenico, che agisce come un inibitore delle neuroaminidasi sia in modelli cellulari che in animali, potrebbe dunque essere utile nel **trattamento delle infezioni causate dai virus influenzali** che hanno sviluppato resistenza agli attuali NAI, rappresentando una **valida alternativa terapeutica antivirale**.

Per maggiori informazioni clicca qui

<https://www.nature.com/articles/srep45723>

L'inquinamento dell'aria può alterare la produzione di biofilm e l'efficacia delle molecole antibiotiche

I ricercatori dell'Università di Leicester (UK), per la prima volta, hanno scoperto che **l'inquinamento dell'aria può alterare l'efficacia degli antibiotici e incrementare il rischio d'insorgenza di malattie** causate soprattutto dai patogeni responsabili delle infezioni alle alte vie respiratorie. Lo studio, pubblicato recentemente su *Environmental Microbiology* ha, infatti, esaminato gli effetti che l'inquinamento dell'aria, ed in particolare del fumo nero, il maggior componente inquinante, ha sui batteri che colonizzano il naso, la gola e i polmoni. Come già dichiarato dall'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) l'inquinamento atmosferico è uno dei rischi ambientali più rilevanti per la salute e il **fumo** derivante dalla

combustione del gasolio e dei biocarburanti non solo **genera radicali liberi, scatena una forte risposta infiammatoria**, ma è anche in grado di **cambiare il modo in cui i batteri crescono** e formano colonie, apportando così delle **alterazioni sostanziali che li rendono più resistenti alle molecole antimicrobiche**. Per valutare gli effetti del fumo sui batteri, i ricercatori del Regno Unito hanno utilizzato due modelli batterici - ***Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus***- entrambi commensali delle alte vie respiratorie in una larga fetta della popolazione, ma anche patogeni responsabili di polmonite ed infezioni cutanee e sistemiche. I risultati hanno mostrato che il fumo altera drammaticamente l'**architettura del biofilm** prodotto da *S. pneumoniae* e lo trasforma in una complessa rete di protusioni e canali, aspetto drasticamente differente rispetto alla struttura tipicamente piatta prodotta in condizioni normali. Inoltre, il fumo nero è in grado anche di **alterare la tolleranza** del biofilm ai **meccanismi di degradazione proteolitica e a diverse molecole antibiotiche**. Infatti, il biofilm prodotto dai ceppi di *S. aureus* Newman e USA 300, dopo esposizione all'inquinante, era meno sensibile alla degradazione della proteinasi K rispetto al controllo, mentre il biofilm prodotto da *S. aureus* SH1000 and *S. pneumoniae* veniva degradato maggiormente dall'azione della proteinasi K rispetto al controllo, ma la sensibilità agli antibiotici beta-lattamici veniva significativamente ridotta. Inoltre, gli Autori dello studio hanno messo in evidenza che il fumo nero ha un **impatto sui meccanismi di colonizzazione in vivo**. Infatti, in un modello di colonizzazione murino, il fumo nero favoriva la colonizzazione di *S. pneumoniae* dal tratto nasofaringeo ai polmoni, prerequisito necessario per l'instaurarsi di un'infezione invasiva in soggetti predisposti.

Sebbene questa ricerca abbia bisogno di ulteriori approfondimenti, dai dati pubblicati è emerso che l'inquinamento dell'aria ha potenzialmente un **impatto significativo non solo sulla salute umana, ma anche sull'ecosistema dei batteri**.

Per maggiori informazioni clicca qui <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28195384>

Scoperto un nuovo gruppo di virus giganti

I virus giganti (**Mimiviridae**), scoperti per la prima volta nel 2003, hanno dimensioni di **0,7 micron** con un **genoma straordinariamente grande di 1,2Mb** che codifica oltre **900 proteine**. Questo genoma è inusuale non solo per le sue dimensioni, ma anche perché

contiene degli omologhi virali di molti geni considerati caratteristici degli organismi cellulari, come alcuni componenti del **sistema di traduzione**, ed è per questo che la scoperta dei *Mimivirus* ha riaperto il dibattito sull'origine dei virus a DNA e sul ruolo che questi potrebbero avere nella nascita degli organismi eucarioti. Dal 2003 si sono infatti aperte **due ipotesi evolutive**: una ipotizza che i virus giganti si siano evoluti da una cellula eucariote o appartenente ad un quarto dominio ormai estinto; l'altro scenario sostiene che essi derivino da virus più piccoli. Recentemente, un gruppo di ricercatori del Dipartimento dell'energia del Joint Genome Institute in California (DOE JGI) in collaborazione con i National Institutes of Health (NIH) americani, il California Institute of Technology (CalTech) e l'Università di Vienna, ha pubblicato su *Science* la scoperta di un **nuovo gruppo di virus giganti** che contribuisce notevolmente ad aumentare la comprensione dei meccanismi di evoluzione virale. Questo nuovo gruppo di Mimiviridae denominato ***Klosneuvirus***, a causa della sua identificazione in un impianto di trattamento delle acque reflue di Klosterneuburg (Austria), contiene infatti, rispetto agli altri virus giganti, un **più esteso macchinario di traduzione comprendente una amminoacil-tRNA-sintetasi** con affinità per 20 amminoacidi. Gli autori, per chiarire l'origine di questo sistema di traduzione, hanno effettuato un'**analisi filogenetica** completa il cui risultato ha mostrato un'alta **affinità dei componenti del sistema per diversi eucarioti, soprattutto protisti tra cui alghe unicellulari**. Questa analisi e la costruzione degli alberi evolutivi hanno dimostrato che **il bagaglio genetico dei *Klosneuvirus* è stato acquisito nelle loro varie fasi evolutive a poco a poco e frammentariamente da diversi ospiti**. Gli Autori escludono dunque l'ipotesi dell'origine dei *Klosneuvirus* da un antenato cellulare (eucariote o appartenente ad un quarto dominio) appoggiando invece la teoria di una origine indipendente da virus molto più piccoli.

Per maggiori informazioni clicca qui

<http://science.sciencemag.org/content/356/6333/82/tab-pdf>

Nanoplexes antimicrobici: un nuovo approccio per la lotta all'antibiotico resistenza

La ricerca di **strategie innovative** e molecole nuove per la **lotta all'antibiotico resistenza** è senza dubbio la sfida più importante della ricerca medica degli ultimi tempi.

Per questa ragione molti studi si stanno concentrando sull'uso di oligonucleotidi antisense e fattori di trascrizione esca (**Transcription Factor Decoys-TFDs**) come terapie alternative visto il loro potenziale di aggirare gli attuali meccanismi di resistenza agendo su nuovi target.

I **TFDs** sono copie di oligonucleotidi del sito di legame del DNA per i fattori di trascrizione che **interferendo con i meccanismi di trascrizione del DNA portano alla morte cellulare**. La trasfezione di questi nel citoplasma batterico **inibisce competitivamente la trascrizione di geni essenziali**: un singolo TFD blocca la sintesi di migliaia di copie di mRNA. I TFDs rappresentano, dunque, dei potenziali strumenti per la terapia di numerose patologie umane. Un gruppo di ricercatori dell'Università di Firenze in collaborazione con la School of Pharmacy e la School of Medicine dell'University dell'East Anglia (Norwich, UK) e del Procarta Biosystems Ltd (Norwich, UK), ha pubblicato su *Scientific Reports* uno studio che dimostra per la **prima volta l'uso di questi TDFs nel controllo dell'espressione genica batterica**. Uno dei principali ostacoli per l'uso di questi oligonucleotidi nella cellula procariota è rappresentato dall' **accumulo degli stessi nel citoplasma batterico**. Infatti, i TDFs per arrivare al citoplasma dei Gram-negativi, per esempio, ed esplicare la loro azione devono attraversare quattro diverse barriere biologiche (lipopolisaccaride, due membrane e un sottile strato di peptidoglicano) rischiando la degradazione o una rapida *clearance* nei fluidi biologici. Per questa ragione **i TDFs devono essere incapsulati e protetti**, ed è questo che avviene nei "**nanoplexes**", polimeri cationici, lipidi/liposomi, o sistemi autoassemblanti come molecole anfifiliche, in cui **il DNA oligonucleotidico è complessato** grazie alla compensazione elettrostatica. Gli Autori dello studio hanno analizzato in particolare il meccanismo di "delivery" di un TFD, specificatamente disegnato per inibire il fattore di trascrizione SigH di *Clostridium difficile* incapsulato in nanoplexes 12-bis-THA (carico positivamente). La consegna efficiente del TFD all'interno dei batteri per svolgere il proprio compito biologico, cioè l'inibizione della trascrizione dei geni essenziali, è principalmente ostacolato dalla capsula batterica. Grazie alla microscopia confocale, i ricercatori hanno potuto constatare che la **trasfezione dei nanoplexes carichi era avvenuta efficientemente**. Gli Autori hanno trovato, inoltre, una sovrapposizione dei risultati ottenuti dai modelli batterici e dai modelli di membrana sintetica, identificando un fattore chiave nel meccanismo di consegna dei TDFs: i lipidi anionici di membrana ed in particolare la **Cardiolipina**, che si accumula nelle regioni del polo e del setto della cellula batterica, **guidano l'interazione tra i nanoplexes e la membrana batterica**, forse a causa di una combinazione di effetti elettrostatici e di destabilizzazione/porazione della membrana.

Gli studi di efficacia *in vivo* hanno dimostrato, inoltre, che i **nanoplexes antimicrobici** possono rappresentare delle **potenziali alternative terapeutiche per il trattamento di**



infezioni batteriche gravi sostenute sia da batteri Gram-positivi che Gram-negativi. Questo prototipo di nano-antibiotico, rappresenta una grande innovazione perché la sua struttura a due componenti: una **molecola cationica** che facilita l'attraversamento delle membrane e protegge il componente attivo dalla degradazione e un **oligonucleotide** che interferisce con i meccanismi di trascrizione della cellula bersaglio portandola

alla morte, permette di **disegnare l'antimicrobico specificatamente per il target di interesse superando tutte le resistenze.**

Per maggiori informazioni clicca qui <https://www.nature.com/articles/srep41242>

Time-sharing di nutrienti tra comunità di biofilm diverse

I batteri all'interno di comunità possono interagire ed organizzare il loro comportamento.

Il **coordinamento tra le unità funzionali di una popolazione batterica** nasce dalla **comunicazione** mediante meccanismi di **quorum sensing o segnali** cellula-cellula mediati da canali ionici. Tuttavia, non è chiaro **se distinte popolazioni di batteri possono agire come unità funzionali**, e se le interazioni cellula-cellula possono estendersi oltre la singola comunità, accoppiare popolazioni distanti e coordinarne il comportamento.

I ricercatori della divisione di Scienze Biologiche dell'Università di San Diego con i colleghi dell'Università di Pompeu Fabra in Spagna hanno pubblicato, su *Science*, uno studio che analizza il **comportamento di due comunità di biofilm di *Bacillus subtilis* in risposta alla carenza nutrizionale di glutammato**. Lo studio si basa su un'altra recente pubblicazione degli stessi autori che ha rivelato che ***B. subtilis* organizzato in biofilm genera segnali elettrici** in grado di attrarre e **reclutare cellule batteriche vicine di specie diverse** come *Pseudomonas aeruginosa*. Sulla base di queste scoperte e mediante l'uso di modelli matematici, tecniche di microfluidica e microscopia time-lapse, i ricercatori hanno scoperto

che **biofilm vicini di *B.subtilis* sottoposti ad oscillazioni metaboliche si accoppiano attraverso i segnali elettrici e sincronizzano le loro dinamiche di crescita.**

In particolare, gli Autori hanno evidenziato che i biofilm risolvono il conflitto per la carenza di nutrienti, come previsto dai modelli matematici, passando da oscillazioni in-fase ad oscillazioni anti-fase. Due comunità di biofilm vicine di *B.subtilis*, dunque, in carenza di nutrienti adottano una **strategia di “time-sharing” per cui si alimentano a turno** per massimizzare l’efficienza e ridurre la concorrenza. Questa strategia consente ai biofilm, contro ogni aspettativa, di crescere anche con ridotto apporto nutritivo.

I ricercatori si propongono ora di determinare se biofilm di specie batteriche diverse sono capaci di adottare la strategia time-sharing in carenza di nutrienti; d’altra parte gli autori sottolineano che il time-sharing è una strategia comune in informatica per condividere le risorse di calcolo con più utenti ed ipotizzano un futuro in cui la connessione tra sistemi ingegnerizzati e naturali potrebbe permettere di **utilizzare il time-sharing nelle applicazioni della biologia sintetica** focalizzandosi non solo sulle interazioni intra-comunità ma anche tra comunità.

Per maggiori informazioni clicca qui

<http://science.sciencemag.org/content/early/2017/04/05/science.aah4204>

