



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

**Corso di Laurea  
SCIENZE BIOLOGICHE**

***Staphylococcus epidermidis:*  
DA INNOCUO COMMENSALE DELLA PELLE A PATOGENO OPPORTUNISTA**

***Staphylococcus epidermidis:*  
AND ITS DUAL LIFESTYLE IN SKIN HEALTH AND INFECTION**

Tesi di Laurea di:

Viola Priori

Docente Referente  
Chiar.mo Prof.

Carla Vignaroli

**Sessione Straordinaria – Febbraio 2024**

**Anno Accademico 2022/23**

# RIASSUNTO

*Staphylococcus epidermidis* and its dual lifestyle in skin health and infection, Morgan M. Severn, Alexander R. Horswill, NATURE REVIEW | MICROBIOLOGY, Volume 21, February 2023

Il batterio coagulasi-negativo *Staphylococcus epidermidis* è un membro ubiquitario del microbiota cutaneo umano, in grado di colonizzare la maggior parte dei siti cutanei, soprattutto le zone umide o sebacee, come risulta sia utilizzando metodi di coltura tradizionali che analisi metagenomiche.

Molti studi hanno confermato il ruolo di *S. epidermidis* come membro benefico del microbiota cutaneo, un vero e proprio commensale in quanto capace di promuovere lo sviluppo della barriera cutanea, mantenere l'omeostasi della pelle e impedire ai patogeni opportunisti di causare malattie attraverso meccanismi di «resistenza alla colonizzazione».

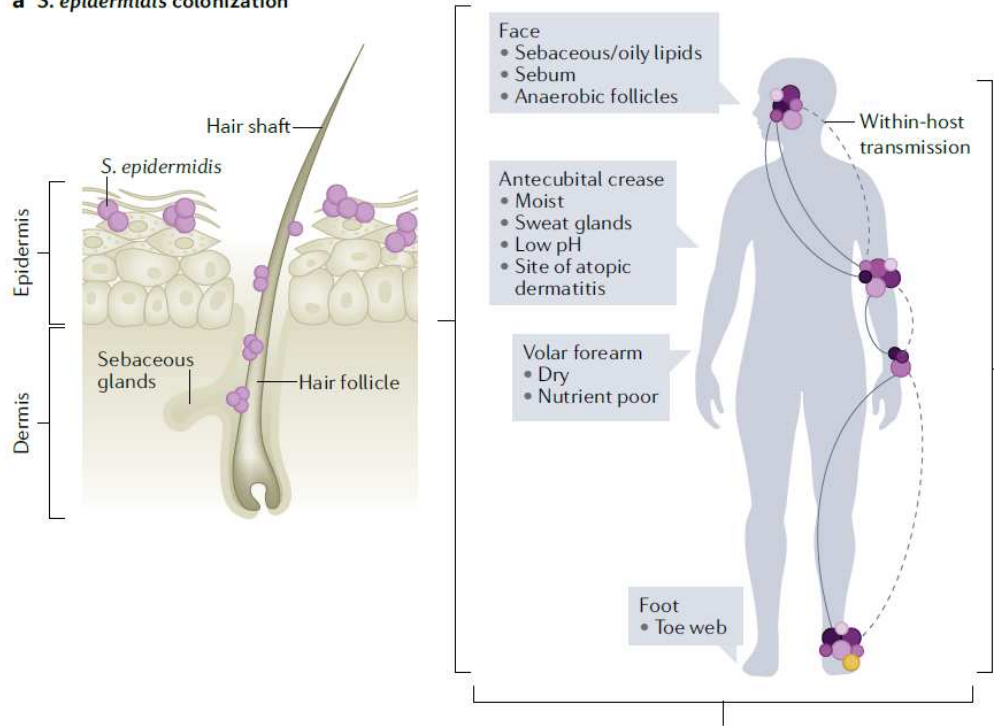
Allo stesso tempo però *S. epidermidis* rappresenta una delle cause più comuni di infezioni associate ad impianti di protesi o dispositivi medici, nonché produttore di biofilm altamente strutturati e complessi di natura sia polisaccaridica che proteica. Inoltre, alcuni ceppi di *S. epidermidis* possono contribuire alla patogenesi delle comuni malattie della pelle (dermatite atopica/seborroica, forfora e rosacea). Infine, è considerato il responsabile del 30-40% delle batteriemie nosocomiali.

Gli alti livelli di resistenza agli antibiotici e la produzione di diversi fattori di virulenza contribuiscono alla patogenicità di alcuni ceppi che possono rappresentare un problema dal punto di vista terapeutico.

Recentemente si è assistito ad un crescente interesse per *S. epidermidis* per il suo possibile utilizzo come bioterapeutico per il trattamento di determinati disturbi cutanei.

# MORFOLOGIA STRUTTURALE - I

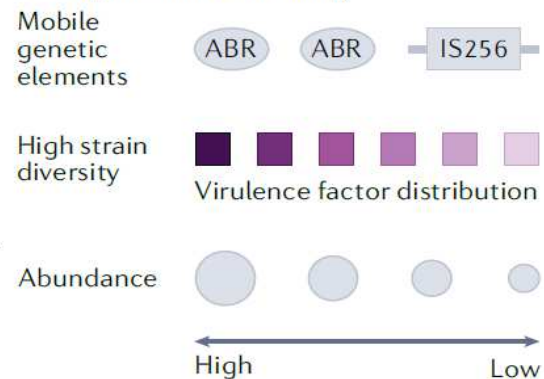
a *S. epidermidis* colonization



## *S. epidermidis*

- Batterio Gram + appartenente al genere degli stafilococchi
- Coagulasi-negativo (CoNS)
- Membro del microbiota cutaneo umano
- Colonizza diversi siti della pelle, a diverse densità (compreso lo strato corneo più esterno così come l'interno del follicolo pilifero)

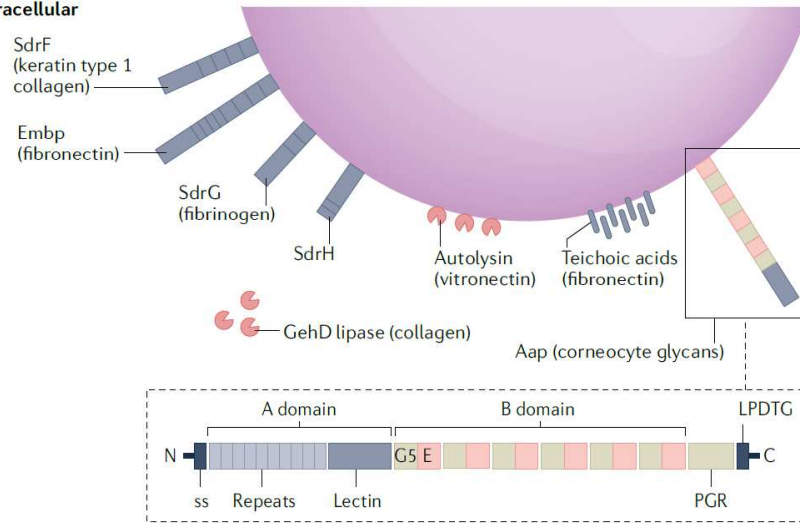
b *S. epidermidis* diversity



- I ceppi di *S. epidermidis* che colonizzano la pelle mostrano una elevata diversità genetica correlata all'ospite e ai siti della pelle colonizzati
- Il 20% del genoma varia tra i ceppi e questa porzione include geni per fattori di virulenza e geni di resistenza agli antibiotici (ABR) che possono essere condivisi attraverso meccanismi di trasferimento genetico orizzontale (HGT) di elementi genetici mobili.
- Molti elementi mobili come la sequenza di inserzione IS256 sono stati associati alla propensione di certi ceppi di *S. epidermidis* di causare infezione
- Siti del corpo colonizzati da concentrazioni variabili di *S. epidermidis* con più alta densità nei siti umidi o sebacei

# MORFOLOGIA STRUTTURALE - II

## a Adhesion to skin and extracellular matrix ligands



Legge i componenti della pelle e la matrice extracellulare attraverso l'espressione di adesine



La proteina Aap (*accumulation-associated protein*) è un'adesina implicata nell'adesione allo strato corneo: è una grande fibrilla bastoncellare (140 kDa) ancorata alla parete cellulare dalla sortasi tramite il motivo LPDTG nell'estremità terminale carbossilica.

*S. epidermidis* esprime anche varie altre proteine ancorate alla parete cellulare importanti per legare i componenti della matrice cutanea → **Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules (MSCRAMM)**:

- SdrF → lega la cheratina e il collagene di tipo I
- SdrG → lega il fibrinogeno
- SdrH → il suo ruolo nel legare i substrati cutanei resta da determinare

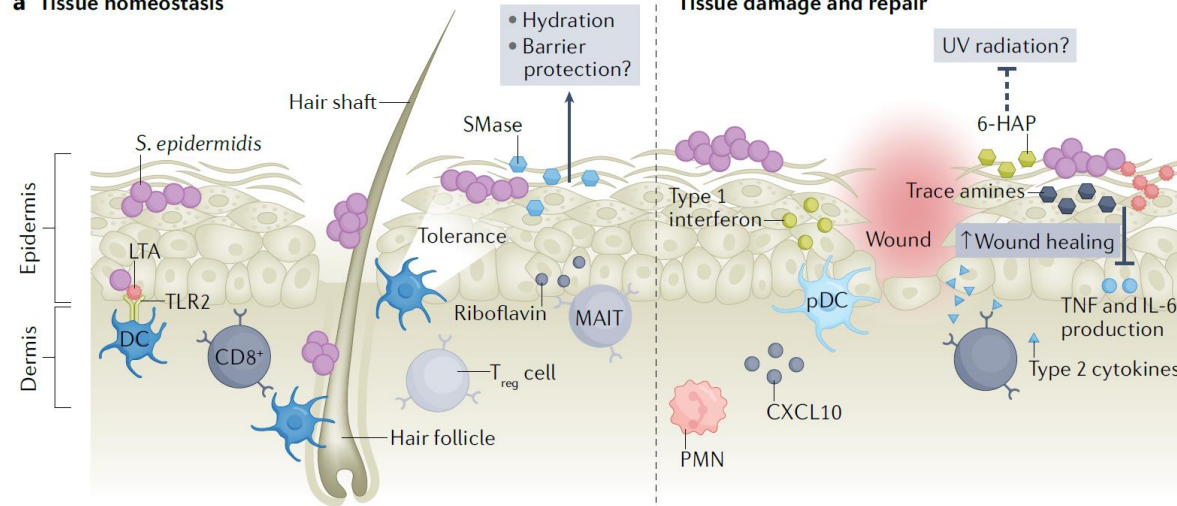
Altre proteine associate alla parete cellulare **non MSCRAMM** con ruoli nell'adesione cellulare includono:

- Atl → autolisina bifunzionale
- Embp → proteina di superficie gigante lega la vitronectina
- GehD → lipasi bifunzionale che lega fibronectina e collagene

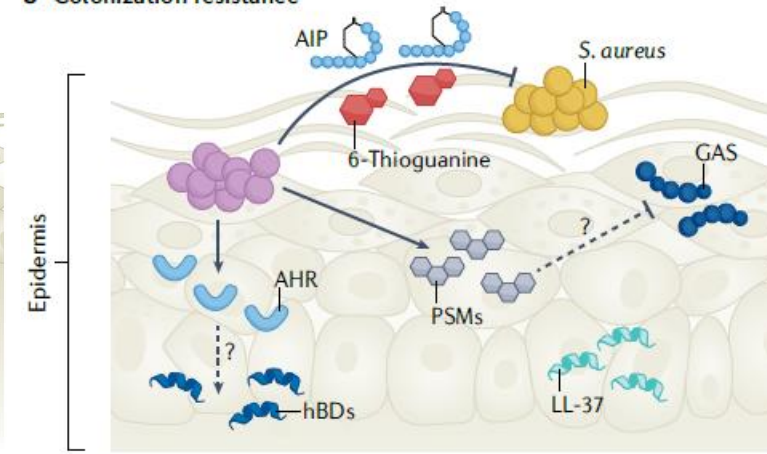
Acidi teicoici → migliora il legame con la fibronectina

# STILE DI VITA COMMENSALE

**a Tissue homeostasis**



**b Colonization resistance**



## OMEOSTASI CUTANEA

- La colonizzazione cutanea da *S. epidermidis* nel follicolo pilifero innesca la risposta immunitaria cutanea per tollerare la futura colonizzazione attraverso l'attivazione di cellule T regolatorie ( $T_{reg}$ )
- Riboflavina → rilevata da cellule MAIT
- Cellule T CD8+ migrano grazie a cellule dendritiche CD11B+
- LTA rilevato da cellule dendritiche, tramite i recettori TLR2
- Produzione di sfingomielinasi (Smasi) → aumenta il contenuto di ceramide, promuove l'idratazione della pelle e integrità della barriera

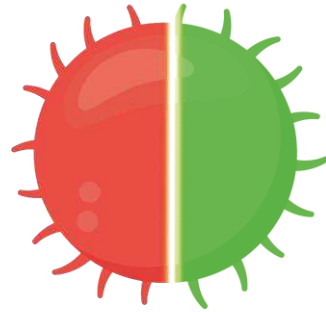
## RIPARAZIONE DELLA BARRIERA CUTANEA DOPO LESIONI

- Prodotti molecolari di *S. epidermidis* (es. ammine) attenuano la risposta infiammatoria (cioè la produzione di TNF e IL-6) per favorire la guarigione delle ferite
- I leucociti polimorfonucleati (PMN) richiamati da *S. epidermidis* stimolano le cellule dendritiche pDC a produrre gli interferoni di tipo I nel sito della ferita per favorire la guarigione
- Citochine di tipo 2, prodotte da cellule T CD8+, indotte da *S. epidermidis*, favoriscono la riparazione delle ferite

## RESISTENZA ALLA COLONIZZAZIONE

- *S. epidermidis* esclude patogeni dalla pelle, quali streptococchi di gruppo A (GAS) e *S. aureus*
- AIP bloccano quorum sensing di *S. aureus*
- 6-tioguanina, analogo delle purine, inibisce la biosintesi delle purine di *S. aureus*
- Le moduline fenolosolubili (PSM) di *S. epidermidis* sinergizzano con i peptidi antimicrobici (AMP) dell'ospite come LL-37, per aumentare l'uccisione di *S. aureus* e GAS
- Fattori non noti prodotti da *S. epidermidis* stimolano i cheratociti a produrre defensine (hBDs)

# STILE DI VITA PATOGENO

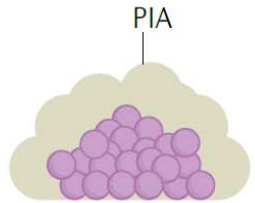
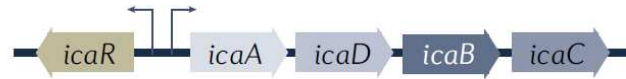


- Può diventare patogeno → infezioni post-chirurgiche opportunistiche “accidentali” molto pericolose (ceppo infettivo = ceppo colonizzante)
- Leader causa di infezioni → associate ad impianti di protesi o dispositivi medici: endocardite valvolare protesica, infezioni da pacemaker cardiaco, cateteri endovenosi, protesi vascolari e articolari, shunt innesti vascolari
- Malattie della pelle → dermatite atopica, forfora, dermatite seborroica e rosacea
- Responsabile del 30-40% delle batteriemie nosocomiali (spesso risultato di una precedente infezione da biofilm catetere-correlata che si è disseminata nel flusso sanguigno)
  - causa predominante di sepsi ad esordio tardivo nella popolazione neonatale pretermine con complicanze a lungo termine dovute all’infezione (compromissione dello sviluppo neurologico e paralisi cerebrale)



# FORMAZIONE E RUOLO DEL BIOFILM

Polysaccharide dependent



- Protection from immune and shear stress
- Protection from desiccation?

Patogenicità = biofilm altamente strutturati e complessi su superfici artificiali come protesi e cateteri

Operone *icaADBC* → codifica per **PIA** (*Polysaccharide Intracellular Adhesin*)

→ potenziale determinante associato agli isolati di *S. epidermidis* invasivi rispetto a quelli commensali

- Costituito da residui ripetuti di N-acetilglucosamina
- Produzione collegata alla protezione del biofilm maturo dal sistema immunitario, da antibiotici o stress meccanici; intrappola l'acqua e protegge le cellule batteriche dall'essiccazione sulla superficie della pelle (da indagare)

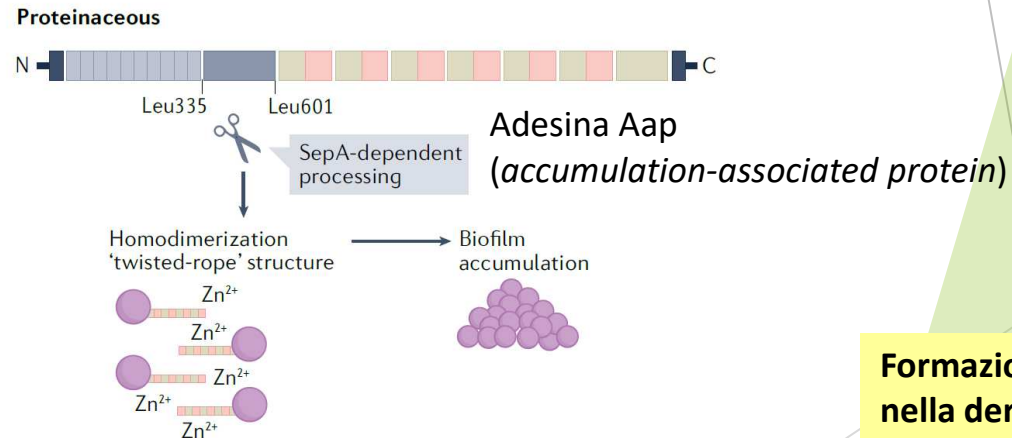
Formazione di BIOFILM PROTEICI attraverso interazione di proteine associate alla superficie (Aap: ne media adesione e accumulo)

Dominio A di Aap: media adesione iniziale alle superfici

1. Taglio enzimatico del dominio A mediato da **SepA** per esporre il dominio B

2. Omodimerizzazione del dominio B in modo Zn dipendente

formazione di biofilm



Sep A taglia il dominio A di Aap a livello degli aa Leu335 e Leu601

**Formazione e ruolo del biofilm nella dermatite atopica:**

I biofilm di *S. epidermidis* nelle lesioni occludono i dotti sudoripari ed esacerbano la malattia attraverso l'induzione del prurito

# PREVALENZA CLINICA

- Ceppi ST2 → nosocomiali e resistenti ai farmaci, considerati forti produttori di biofilm e altamente invasivi
- Ceppi HA-ST23 → profili di acidi teicoici di parete alterati (WTA) che aumentano la patogenesi in un modello di sepsi murina. Consentono un'efficiente trasduzione fagica di materiale genetico tra ceppi di *S. epidermidis* e *S. aureus* meticillino-resistenti, MRSE e MRSA (principali agenti patogeni in ambito nosocomiale)

HA-ST23 = minaccia importante a livello globale per la salute dei pazienti

## RESISTENZA AI FARMACI

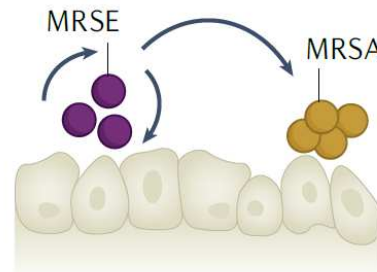
I ceppi di *S. epidermidis* codificano vari geni di resistenza agli antibiotici spesso su elementi genetici mobili. La resistenza alla meticillina negli isolati nosocomiali di *S. epidermidis* è stata riportata al 70% o superiore; è frequentemente correlata con la resistenza ad altre classi di antibiotici e la capacità di sviluppare resistenza a tutte le classi di antibiotici è segnalata in *S. epidermidis*.

MRSE sono frequenti anche nella flora normale cutanea di individui sani.

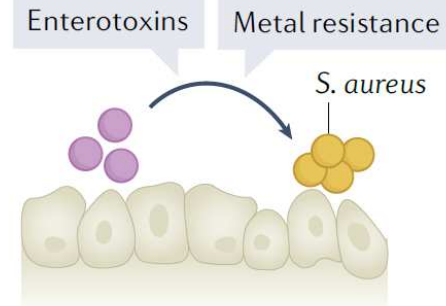
Gli alti livelli di resistenza agli antibiotici e i numerosi geni di virulenza condivisi tra MRSA e MRSE rappresentano una continua minaccia per la cura del paziente e per gli esiti delle infezioni.

### c Inter-species genetic transfer

#### SCCmec



#### Virulence factors





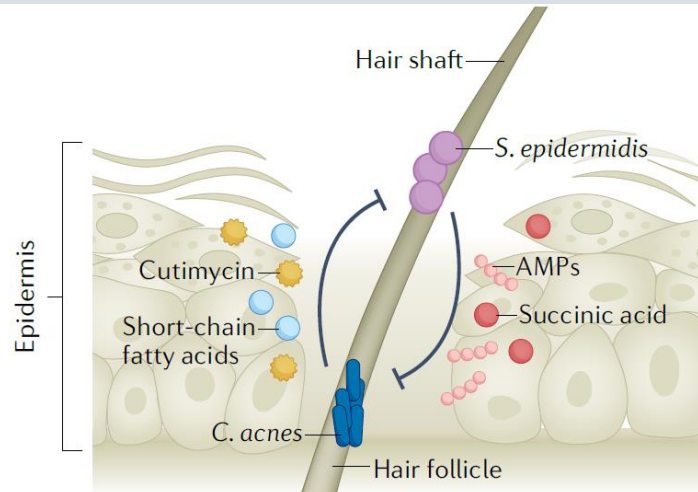
# COMPETIZIONE MICROBICA

*S. epidermidis* compete con patogeni opportunisti e membri endogeni della normale flora cutanea per il dominio di nicchia



Competizione con *Cutibacterium acnes*: colonizzatore dominante del follicolo pilifero; espansione correlata alla progressione di acne vulgaris (comune malattia della pelle). Incontra e compete con *S. epidermidis* nel follicolo attraverso la produzione di cutimicina. Inibisce la formazione del biofilm di *S. epidermidis* e sensibilizza quest'ultimo all'azione di antibiotici attraverso la produzione di diversi acidi grassi a catena corta.

*S. epidermidis* contrasta questa competizione attraverso la produzione di AMP e la fermentazione del glicerolo disponibile nei follicoli in molteplici acidi grassi a catena corta (in particolare acido succinico) per sopprimere la crescita eccessiva di *C. acnes*.



Competizione con *S. aureus* nella cavità nasale: colonizza asintomaticamente le narici anteriori. Viene escluso attivamente da *S. epidermidis* dall'ambiente nasale: alcuni isolati di *S. epidermidis* secernono Esp che degrada i biofilm di *S. aureus*. Alcuni ceppi di *S. epidermidis* possono anche competere con *S. aureus* per i siti di legame sulle cellule epiteliali nasali desquamate. Molti ceppi di *S. epidermidis* inducono anche l'espressione degli AMP LL-37 e dell'hBd3 umano nei cheratinociti nasali per uccidere *S. aureus*.



<https://www.microbiologiaitalia.it/batteriologia/staphylococcus-epidermidis/>

# APPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Bioterapeutico:  
attributi benefici sfruttati per trattare  
disturbi cutanei disbiotici (dermatite  
atopica e la psoriasi)

*S. epidermidis* liofilizzato sul viso di  
volontari umani ha aumentato  
significativamente la concentrazione dei  
lipidi facciali e la ritenzione di umidità  
rispetto ai controlli. L'applicazione  
probiotica di un ceppo di *S. epidermidis*  
produttore di proteasi Esp potrebbe  
rappresentare una valida alternativa al  
trattamento standard con mupirocina per  
eliminare *S. aureus* dalle narici

Un ceppo ingegnerizzato si è  
recentemente mostrato promettente per  
l'uso come bioterapeutico in cui la  
crescita batterica e i livelli di  
colonizzazione potrebbero essere  
modulati senza la necessità di inserimento  
di marcatori antibiotici o applicazione di  
antibiotici

Batterioterapia combinata:  
miscela in crema di *S. epidermidis* e *S.*  
*hominis* con attività antimicrobica riduce  
significativamente la crescita di *S. aureus*  
sulla pelle di cinque pazienti con  
dermatite atopica dopo 24h

Terapia combinata con *S. epidermidis* +  
ceppo commensale cutaneo di *S. cohnii*  
riduce significativamente «l'indice di  
attività di malattia» nei topi germ-free  
infettati localmente con *S. aureus*

Ceppo commensale di *Lactobacillus brevis*  
ha promosso la ricolonizzazione di *S.*  
*epidermidis* e ha migliorato la funzione di  
barriera in un gruppo di pazienti con  
forme gravi di secchezza cutanea

# CONCLUSIONI

- *S. epidermidis* è un colonizzatore cutaneo complesso che stabilisce interazioni positive e negative con l'ospite. Dato l'aumento delle infezioni resistenti agli antibiotici, il legame tra molte malattie della pelle e la disbiosi microbica, c'è un intenso interesse nello sfruttare i commensali e i loro prodotti metabolici per le batterioterapie, per il trattamento di condizioni come l'acne, la dermatite atopica e la psoriasi.
- *S. epidermidis* è facile da isolare, spesso stimola risposte immunitarie positive e produce vari nuovi antimicrobici; conserva un notevole potenziale di patogenicità grazie alla sua flessibilità genetica, e la produzione di una serie di fattori di virulenza che possono concorrere in patologie cutanee, come la dermatite atopica e la sindrome di Netherton.
- **E' tempo di sviluppare nuove terapie o probiotici, ma si deve procedere con cautela per evitare conseguenze indesiderate che potrebbero derivare dalla manipolazione di microrganismi come *S. epidermidis* sebbene ci si aspetti che si comportino in modo prevedibile.**

