



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

Infezioni correlate allo sviluppo di biofilm:

meccanismi di tolleranza/resistenza agli antibiotici e strategie terapeutiche

**Biofilm-Related Infections: Bridging the Gap between Clinical
Management and Fundamental Aspects of Recalcitrance toward Antibiotics**

Tesi di Laurea di:

Carlotta Principi

Docente Referente:

Prof.ssa Carla Vignaroli

Sessione: autunnale A.A. 2023-24

BIOFILM



aggregato organizzato di microrganismi inglobato all'interno di una matrice di sostanza polimerica extracellulare autoprodotta

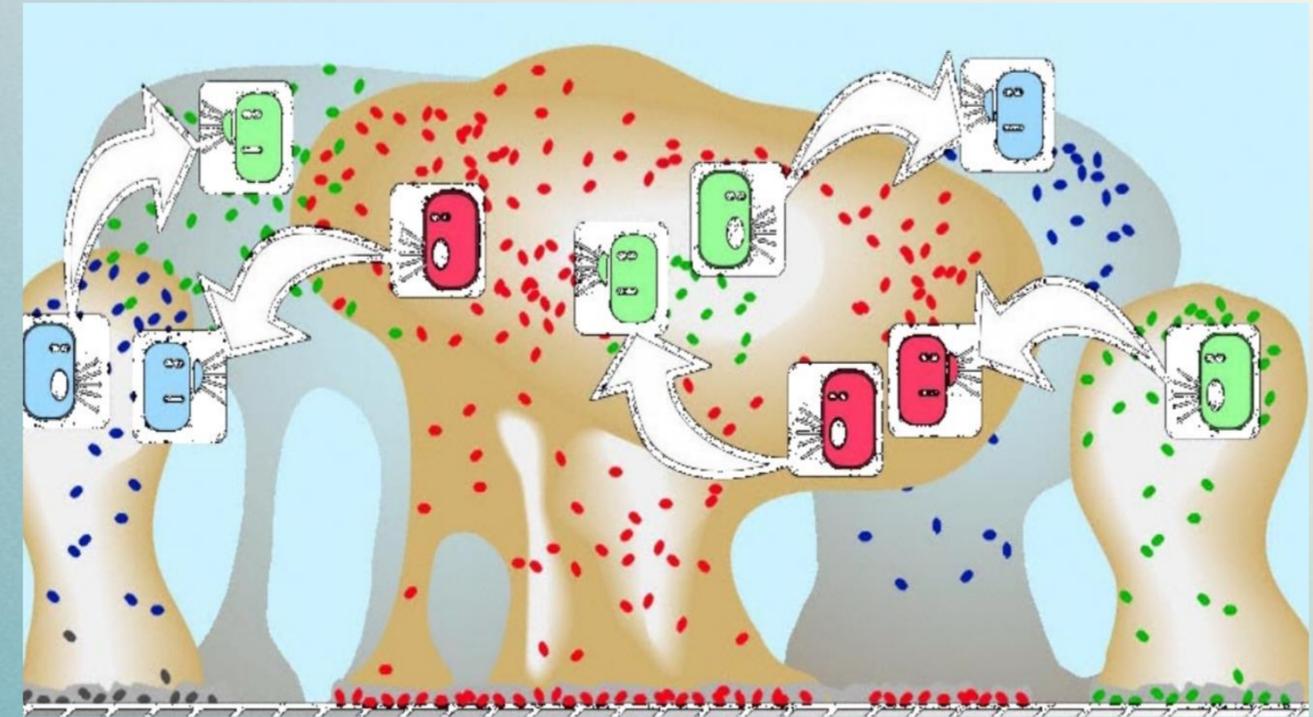
MONOMICROBICO

POLIMICROBICO

Modalità più comune di crescita dei microrganismi:

- protetti dagli stress ambientali
- formazione di comunità microbiche in grado di comunicare tra loro

Anche la **flora microbica normale** dell'organismo umano cresce in forma di biofilm.



<https://biofilm.montana.edu/multimedia/images/index.html>

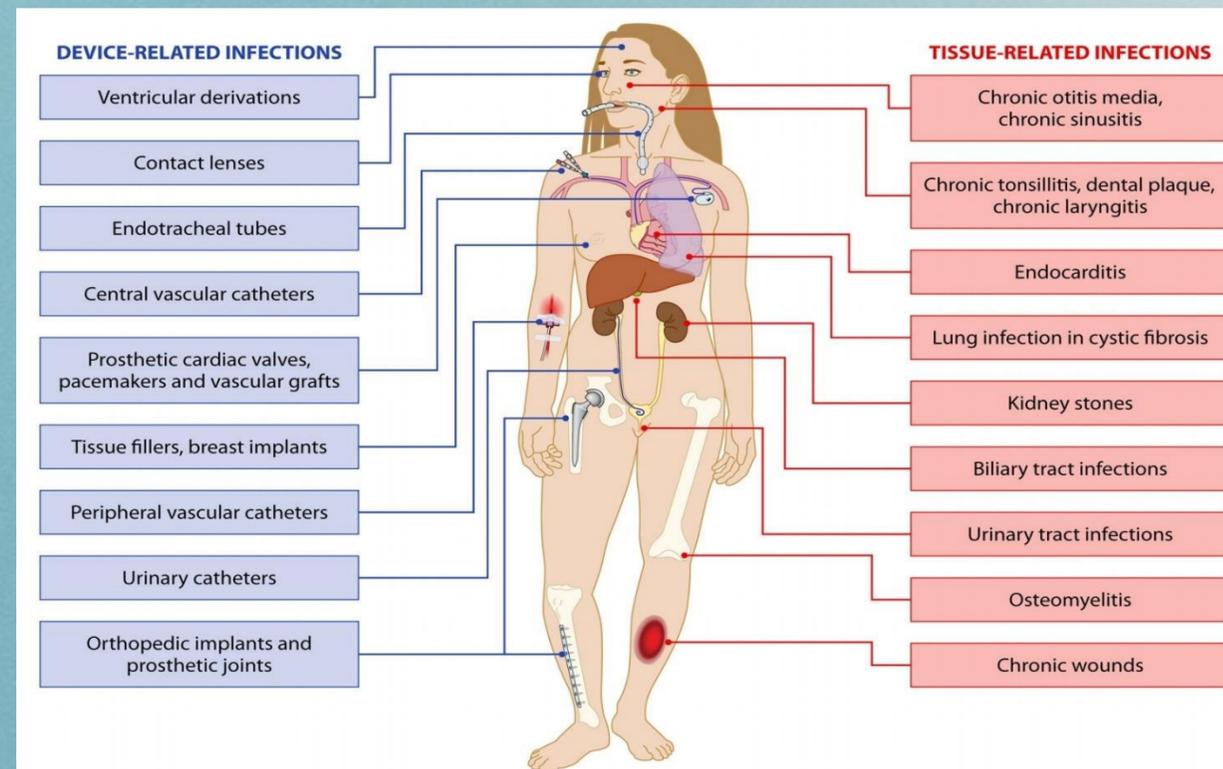
BIOFILM INFETTIVI

INFEZIONI SOSTENUTE DA BIOFILM

associate all'utilizzo di dispositivi medici

presenti sul tessuto stesso

- valvole cardiache
- cateteri venosi
- cateteri urinari
- lenti a contatto



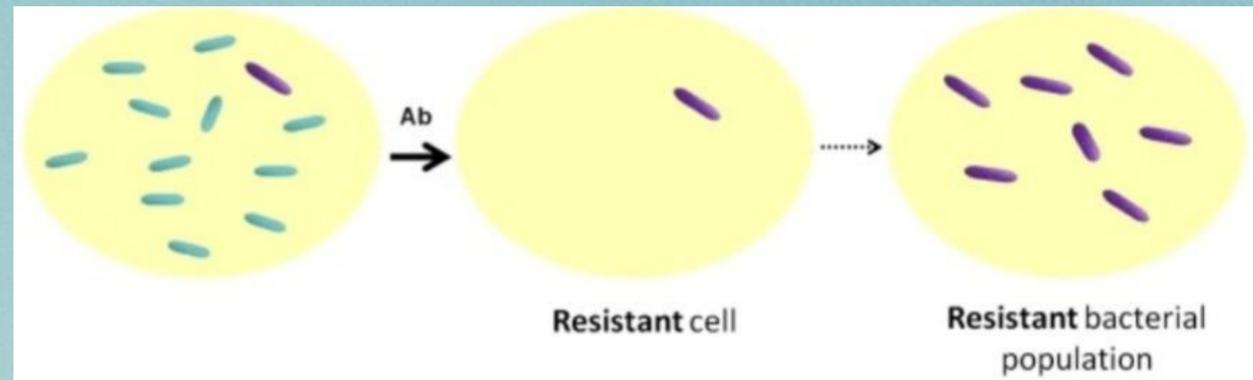
- infezioni polmonari
- osteomielite
- infezioni di ferite

Lebeaux et al., 2014. doi: 10.1128/MMBR.00013-14.

Difficili da debellare → le cellule microbiche risultano più resistenti, rispetto alle forme planctoniche, ai trattamenti con disinfettanti, antibiotici e al sistema immunitario dell'ospite

“RECALCITRANZA”

può essere definita come la capacità dei biofilm infettivi di sopravvivere anche in presenza di alte concentrazioni di antibiotici



https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Persister_Cells_in_E._coli

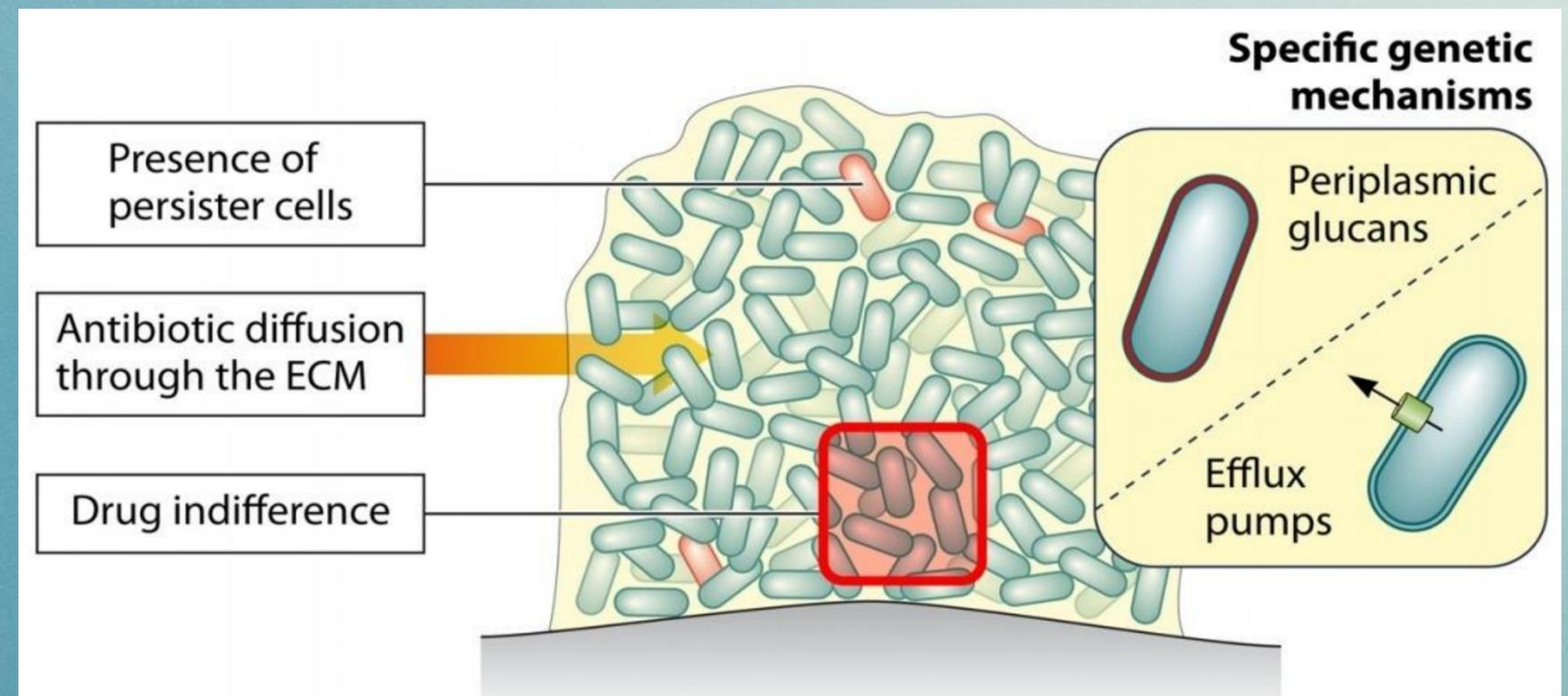
Si tratta di un fenomeno:

- complesso
- reversibile
- non ereditario
- **MULTIFATTORIALE**



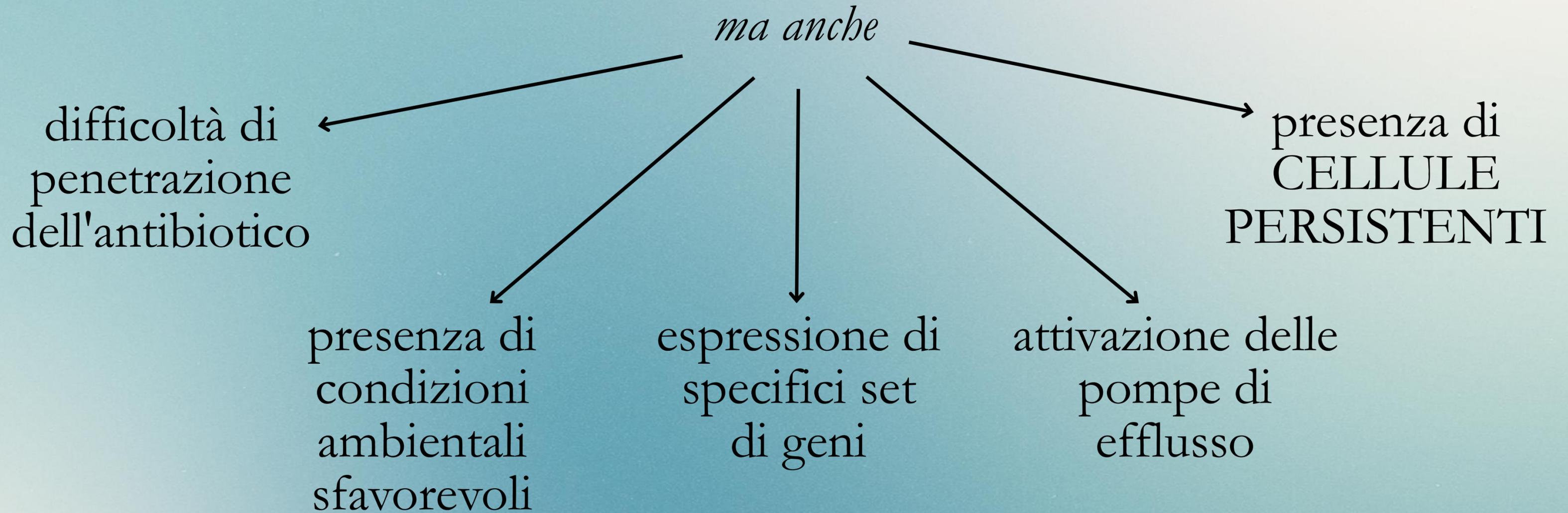
Responsabile:

1. del fallimento della terapia
2. della ricorrenza dell'infezione



La “recalcitranza” è multifattoriale

Dovuta a meccanismi di RESISTENZA e alla TOLLERANZA



CELLULE PERSISTENTI

Hanno un ruolo centrale nella “recalcitranza” e sono fondamentali nella mancata risposta alla terapia

Cosa sono? Cellule dormienti insensibili agli antibiotici e che, all'interno del biofilm, sfuggono anche alle cellule del sistema immunitario

Cosa provocano? **RESISTENZA BATTERICA AGLI ANTIBIOTICI**
si verifica ogni qualvolta viene impedito il legame tra il farmaco (nella sua forma attiva) ed il suo bersaglio molecolare sulla cellula microbica, rendendolo inefficace

Cosa contribuisce alla persistenza?

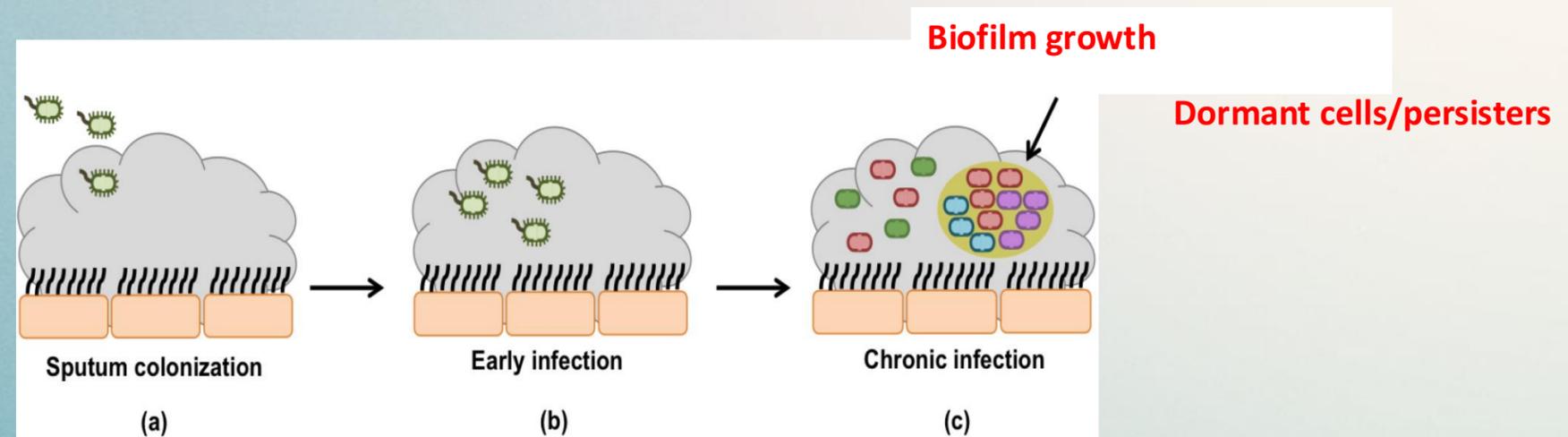
- fattori stocastici
- fattori ambientali

CELLULE PERSISTENTI

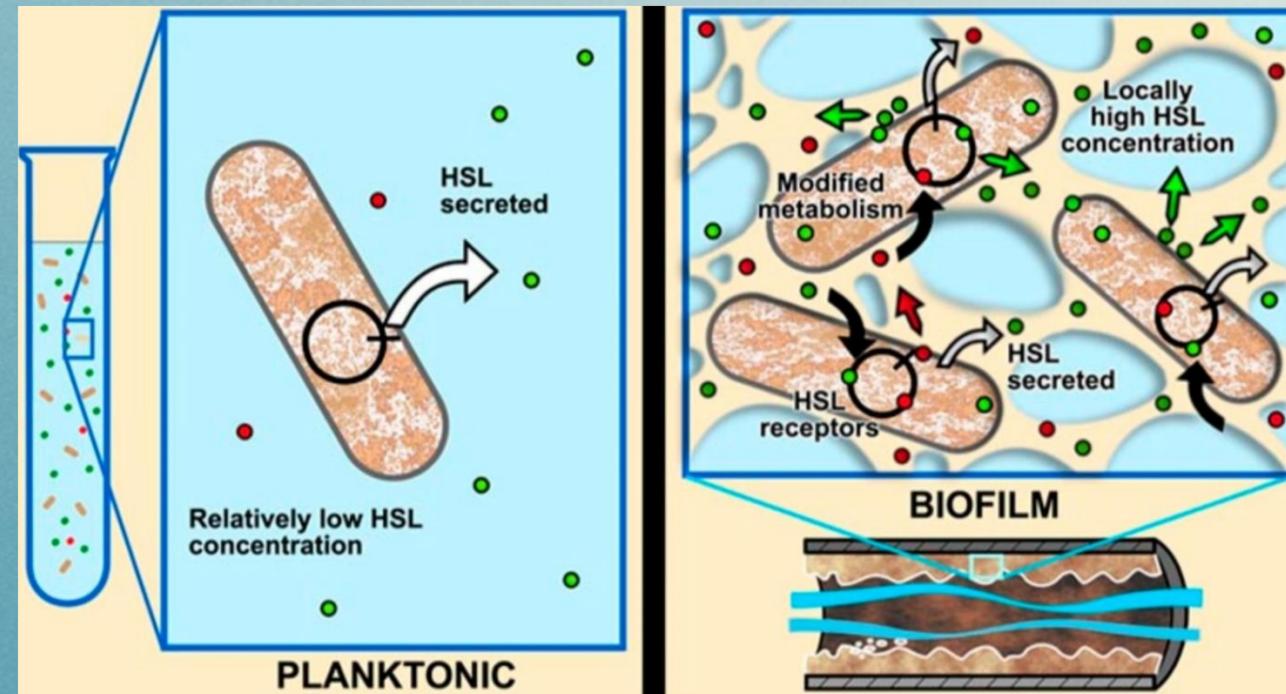
MECCANISMI COINVOLTI NELLA LORO FORMAZIONE

- carenza di nutrienti (risposta stringente)
- basso metabolismo
- carenza di ossigeno
- quorum sensing

Tutte queste condizioni si verificano all'interno del biofilm



Sousa and Pereira, pathogens 2014* <https://doi.org/10.3390/pathogens3030680>



<https://biofilm.montana.edu/multimedia/images/index.html>

➤ Responsabili di recidive

POSSIBILI STRATEGIE ANTIBIOFILM

STRATEGIE PREVENTIVE

■ INIBIZIONE DELL'ADESIONE MICROBICA

- utilizzo di specifici polimeri
- utilizzo del materiale protesico trattato con sostanze antimicrobiche
- inibizione della sintesi del c-di-GMP
- inattivazione delle adesine
- utilizzo di vaccini che inducano la produzione di anticorpi contro strutture coinvolte nell'adesione

■ UTILIZZO DI BATTERI COMPETITORI NON PATOGENI

■ INIBIZIONE DEL QUORUM SENSING

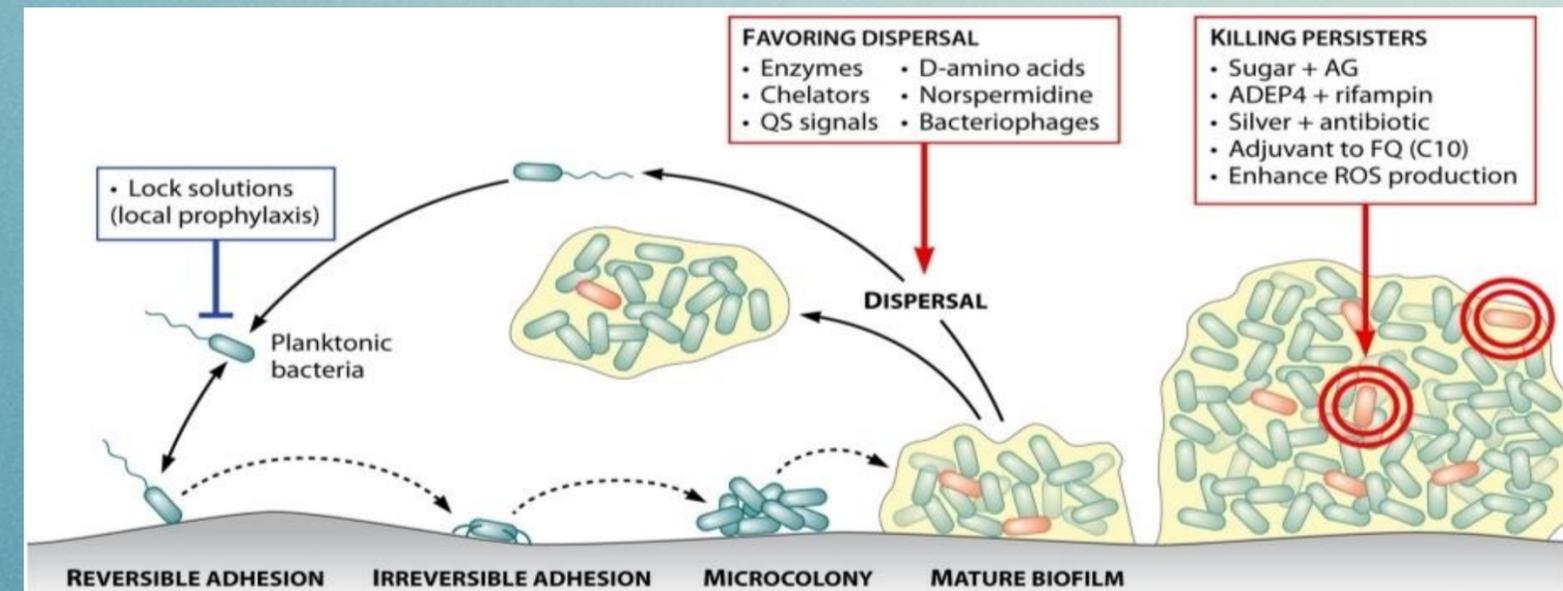
ERADICAZIONE DEL BIOFILM

■ RIMOZIONE MECCANICA

■ DISPERSIONE DEL BIOFILM

■ ERADICAZIONE DEI *PERSISTERS*

■ UTILIZZO DI BATTERIOFAGI



Conclusioni:

- Molti progressi sono stati fatti nella comprensione dei biofilm microbici e del loro coinvolgimento nelle infezioni ricorrenti e persistenti
- Il riconoscimento del ruolo giocato dai *persisters* e l'identificazione dei meccanismi coinvolti nella loro generazione hanno portato all'individuazione di potenziali trattamenti.
- Prima che questi possano essere inclusi nei protocolli terapeutici sarà necessaria la loro validazione mediante una stretta interazione tra la ricerca di base e la pratica clinica.



Riassunto

Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014 Sep;78(3):510-43. doi: 10.1128/MMBR.00013-14

Le comunità microbiche associate alle superfici, chiamate biofilm, sono presenti in tutti gli ambienti. Sebbene i biofilm svolgano un ruolo positivo in molti ecosistemi, hanno anche numerosi effetti negativi, tra cui lo sviluppo di infezioni, difficili da debellare, in contesti medici.

La capacità di biofilm patogeni di sopravvivere in presenza di alte concentrazioni di antibiotici è chiamata "recalcitranza" (proprietà caratteristica dello stile di vita delle cellule microbiche in biofilm) ed è responsabile del fallimento del trattamento terapeutico e della ricorrenza delle infezioni.

In questo lavoro sono riportati i meccanismi della recalcitranza dei biofilm agli antibiotici e sono descritti come i recenti progressi nello studio dei biofilm abbiano migliorato la capacità di progettare strategie originali ed efficaci per prevenire o eradicare le infezioni correlate allo sviluppo di biofilm.