

# *Listeria monocytogenes* e Igiene degli Alimenti

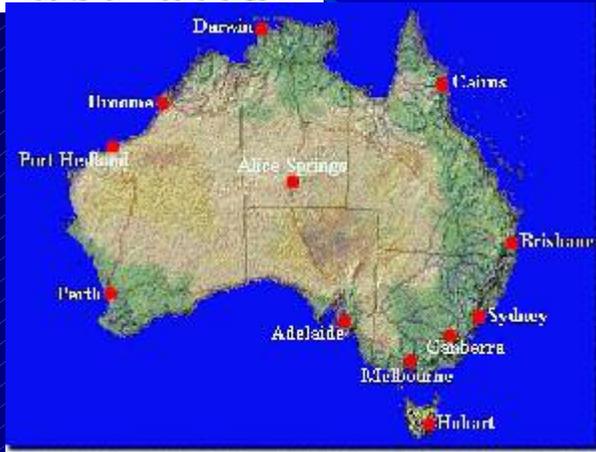


**Valerio Giaccone**  
Dipartimento di Sanità pubblica,  
Patologia comparata e Igiene veterinaria  
Padova



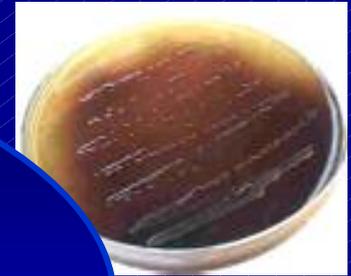
Australia

1924 – Australia  
Murray describe per la prima volta  
un germe ancora sconosciuto, ...



... che lui chiama  
*Bacterium monocytogenes*

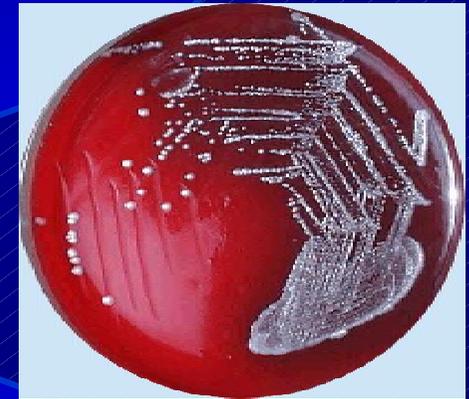
1940 – Stati Uniti  
Pirie dedica il genere a Lister



1949 – Germania  
Caso di *granulomatosi infantiseptica*  
(85 feti abortiti e neonati morti)



Potel isola da tutti un batterio  
che crede un *Corynebacterium*, ...

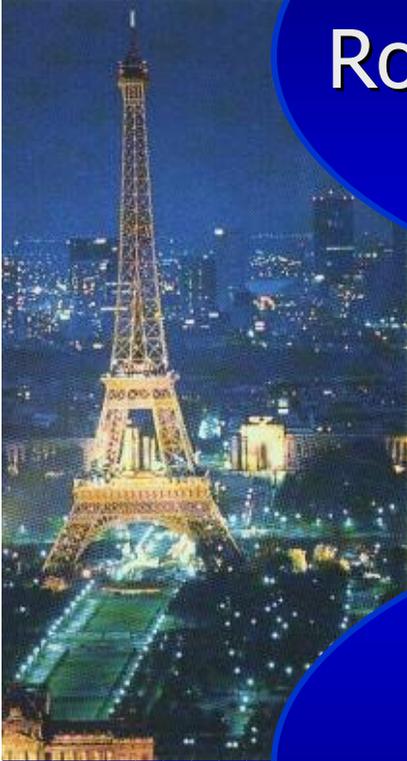


... ma è Seeliger che  
lo riconosce come una *Listeria*



1983 – in Francia,  
Rocourt distingue *L. monocytogenes*  
da altre listerie, e ...

... comincia a intuire che  
è l'unica patogena per l'uomo

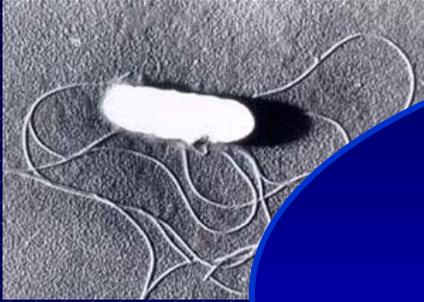


1983 – Canada  
Schlech e coll. descrivono il primo  
caso di listeriosi umana ...

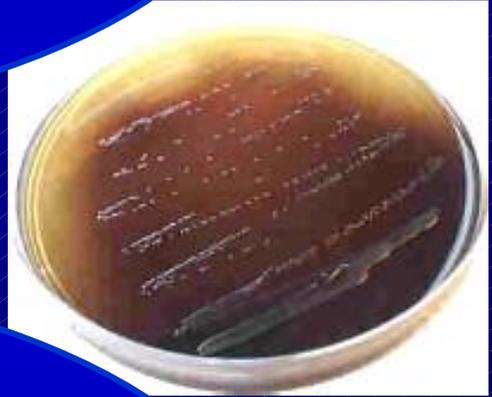


... da alimenti, crauti fermentati

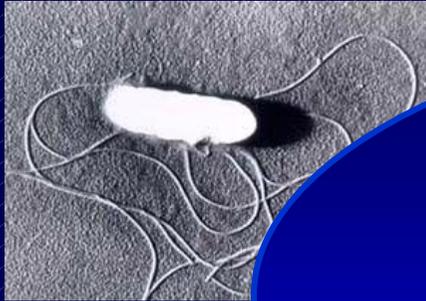




Genere *Listeria*, 5 specie.  
*L. monocytogenes*, *L. ivanovii*, ...



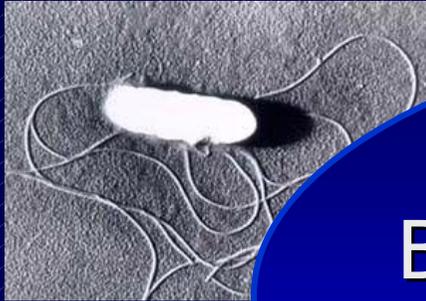
... *L. innocua*, *L. seeligeri*,  
*L. welshimeri*



Solo *L. monocytogenes* è sicuramente patogena per l'uomo



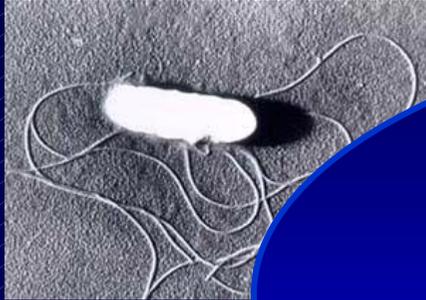
Si sospetta patogenicità anche per *L. ivanovii* (meningoencefalite negli ovini)



Batteri ubiquitari nell'ambiente,  
molto resistenti agli stress ambientali



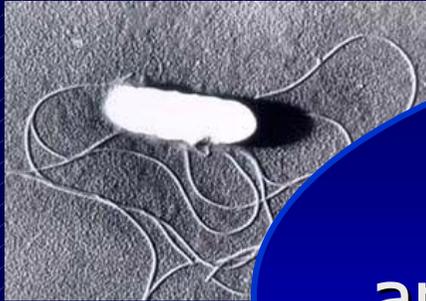
Sono alotolleranti (<15% NaCl)  
e nettamente psicrotrofi



Non crescono sotto pH 4,5  
e sono tendenzialmente anaerobi



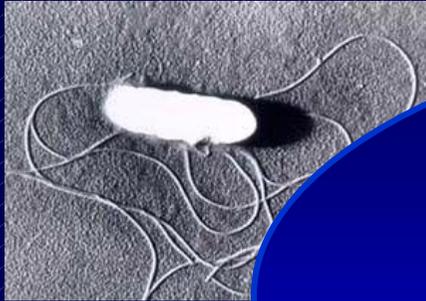
Gram positivi, asporigeni,  
mobili per flagelli peritrichi



Serbatoi di diffusione:  
ambiente e contenuto intestinale  
degli animali e dell'uomo



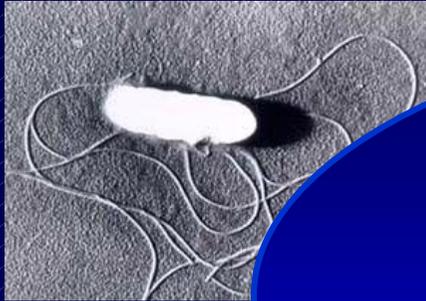
L'uomo è di rado  
portatore asintomatico  
( $<6\%$  della popolazione)



Si sta diffondendo  
una certa antibiotico-resistenza ...



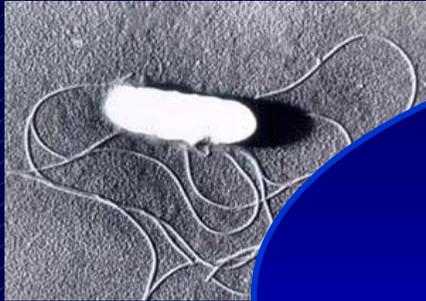
... tra i ceppi di *L. monocytogenes*  
isolati sia da uomo che da alimenti



Sotto il profilo immunologico,  
*L. monocytogenes* conta 13 sierotipi



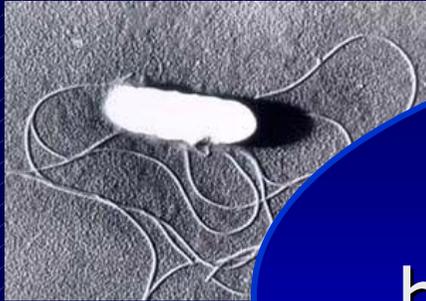
... in base agli antigeni O somatici  
(acidi teicoici) e H, flagellari



Il 90% dei ceppi agenti di listeriosi umana appartiene ai sierotipi 1 e 4, ...



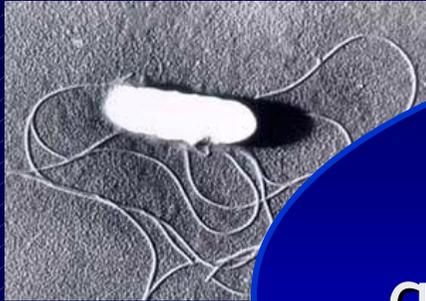
... ma la virulenza del batterio dipende soprattutto da altri fattori



I differenti sierotipi di listeria hanno una virulenza che sfuma dall'uno all'altro, ...



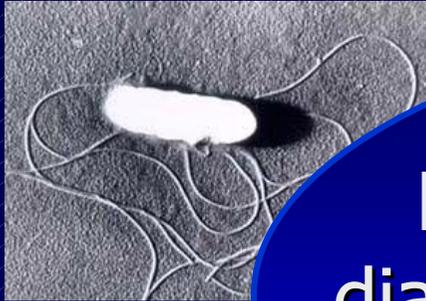
... ma sono tutti ugualmente patogeni, in base al sierotipo



Non si conoscono differenze geografiche di distribuzione dei vari sierotipi, né ...



... vi sono correlazioni tra un sierotipo e una determinata forma clinica di listeriosi



Non è vero che alcuni sierotipi  
diano origine alle forme di listeriosi  
più gravi e che altri ...



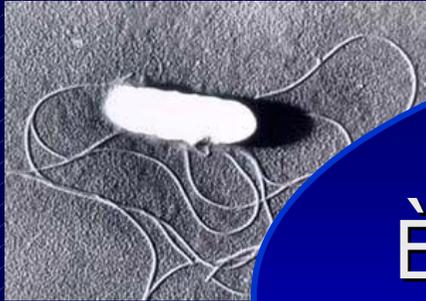
... si limitino a causare  
forme "minori" di listeriosi



Cominciano a emergere  
piccole differenze tra ceppi di origine  
umana o animale, ...



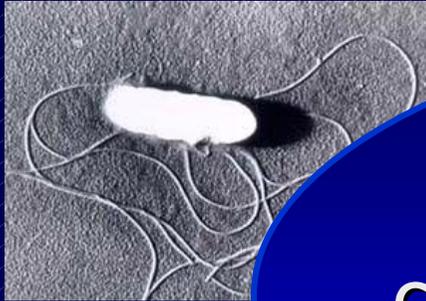
... e ceppi di origine ambientale,  
ma sono indicazioni ancora limitate



È probabile che lo stesso ceppo  
aumenti o diminuisca di virulenza, ...



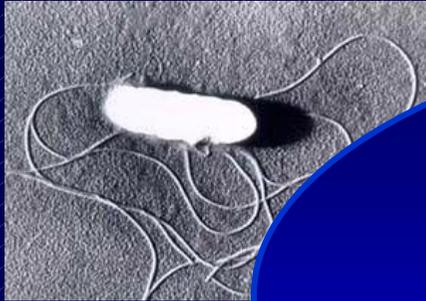
... passando da un organismo  
animale all'ambiente o viceversa



I ceppi che arrivano all'uomo con gli alimenti, possono quindi assumere virulenza analoga ...



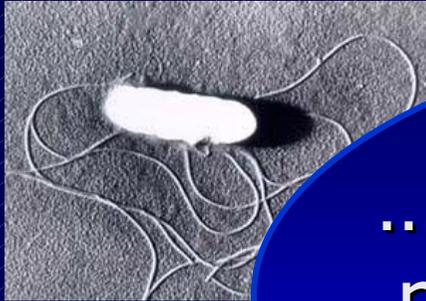
... a quella dei ceppi che circolano tra gli umani



Gli alimenti più sovente  
inquinati da *L. monocytogenes* e ...



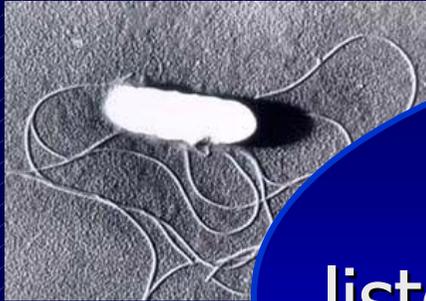
... chiamati in causa come  
veicolo di listeriosi sono ...



... carni crude (pollo e tacchino),  
prodotti a base di carne (paté),  
maionese, tramezzini e analoghi, ...



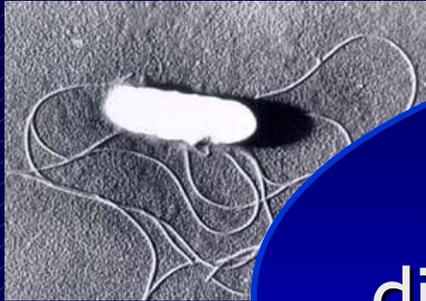
... latte crudo e formaggi molli,  
vegetali di vario genere, prodotti  
della pesca (salmone)



Sono, invece, di rado fonte di listeriosi gli alimenti cotti consumati subito, il latte pastorizzato, ...

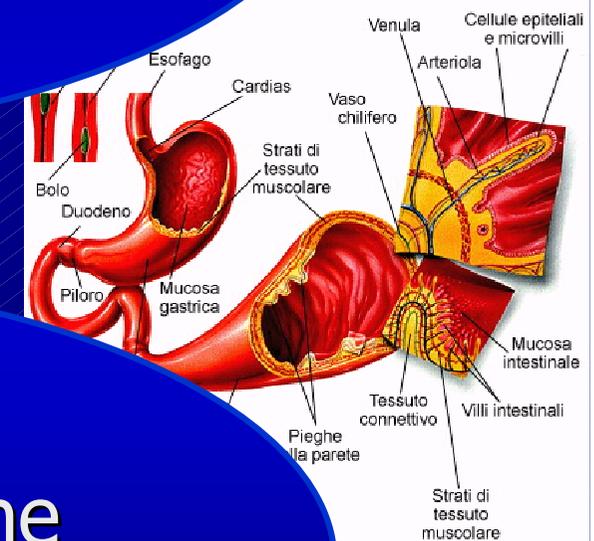


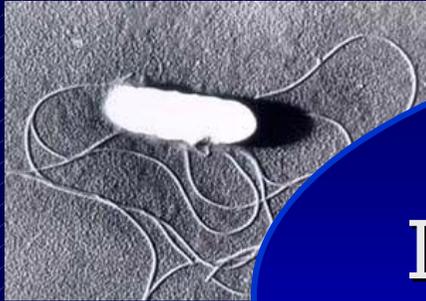
... i formaggi stagionati, cioccolato, marmellate, dolci secchi, carote, mele e pomodoro crudi



Il 95% degli episodi di listeriosi che si verificano sono veicolati dagli alimenti, quindi ...

... la via di penetrazione nell'organismo umano è l'intestino

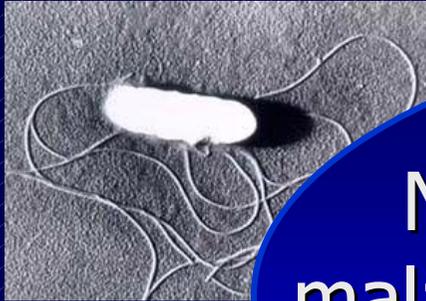




Il quadro clinico della listeriosi,  
invece, è fortemente condizionato ...



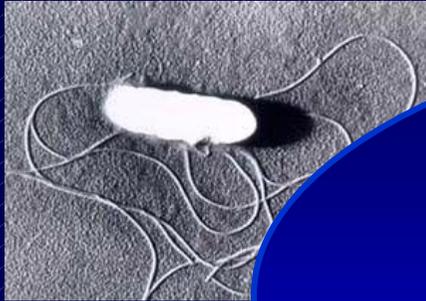
... dalle condizioni di benessere  
psico-fisico del soggetto che  
assume l'alimento inquinato



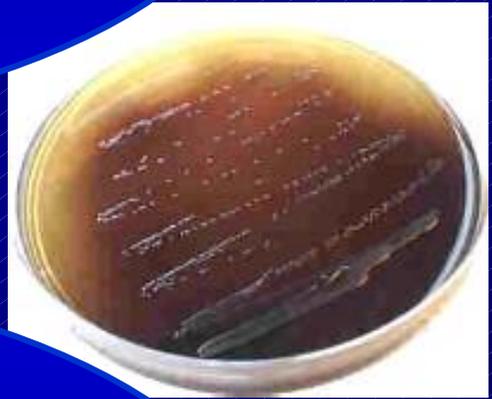
Negli **immunocompetenti**, la malattia ha incubazione di 24-48 ore, e si manifesta con ...



... una forte gastroenterite, però **benigna** (dolori addominali, diarrea, febbre, allucinazioni)



Nei soggetti con sistema immunitario indebolito, invece, ...



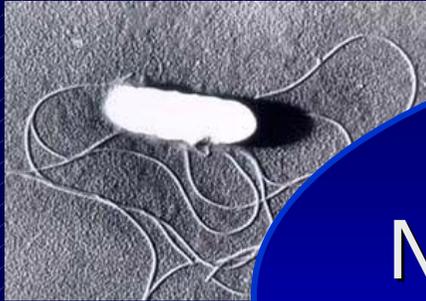
... la listeriosi tende ad assumere andamento sistemico



Causa facilmente batteriemia,  
colonizza organi e apparati, causando  
forme extraintestinali ...



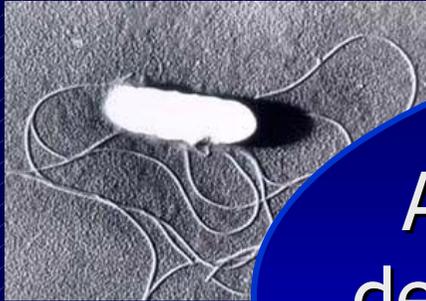
... anche molto gravi  
(artrite, epatite, placentite e aborto,  
meningite e meningoencefalite)



Nei soggetti immunocompetenti  
la mortalità, di regola, è bassa, ...



... ma può salire fino al  
30-40% dei casi nei soggetti con  
sistema immunitario debole



Anche l'**incidenza** percentuale della malattia è condizionata dalla categoria di persone



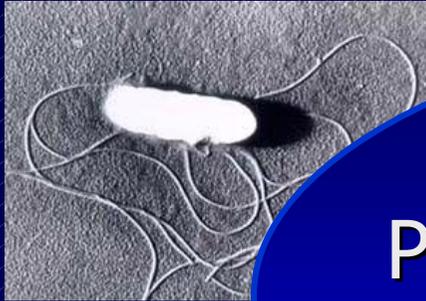
Tra gli immunocompetenti è di circa 0,7-1 caso ogni 100.000 persone



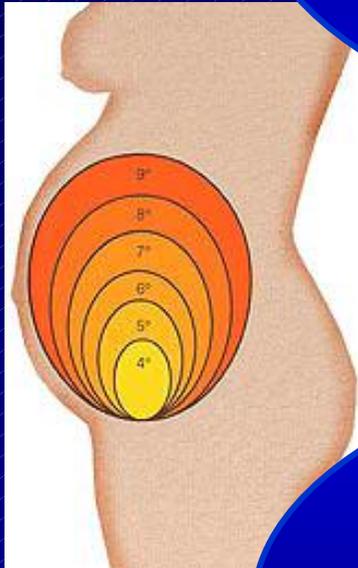
L'incidenza sale  
a 2 ogni 100.000 ...



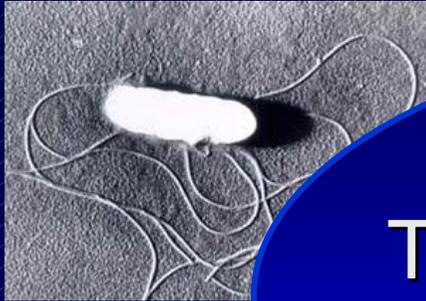
... nei bambini sotto i due anni  
e negli anziani sopra i 70 anni, ...



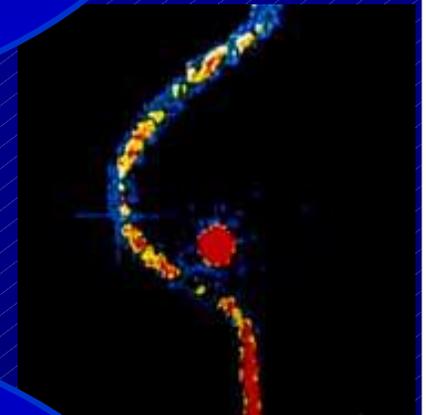
Passa a 5 ogni 100.000 persone  
tra gli alcolisti e i diabetici, ...



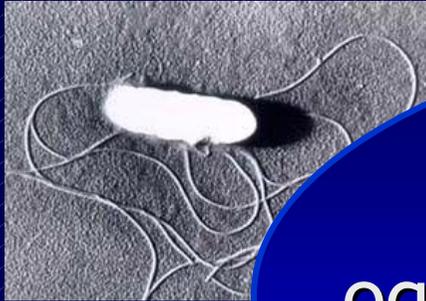
... e a 12 ogni 100.000 persone  
tra le donne in gravidanza



Tocca i 15-20 casi ogni 100.000  
soggetti nei pazienti con neoplasia ...



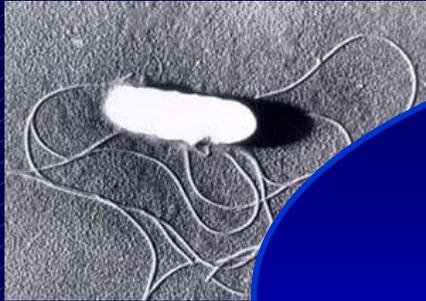
... o trattati con corticosteroidi



Può arrivare fino 50-100  
ogni 100.000 individui nei soggetti  
sottoposti a trapianto d'organo ...



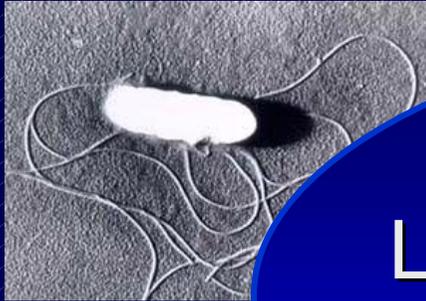
... e fino a 600-1.000  
nei pazienti affetti da leucemia



La mortalità della listeriosi  
può essere accentuata anche  
dal fatto che ...



... si stanno diffondendo ceppi  
di *L. monocytogenes* resistenti a  
più antibiotici insieme

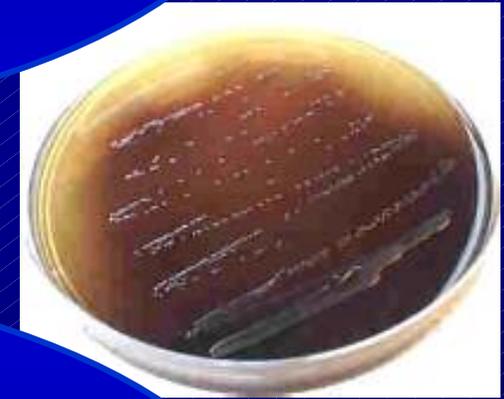
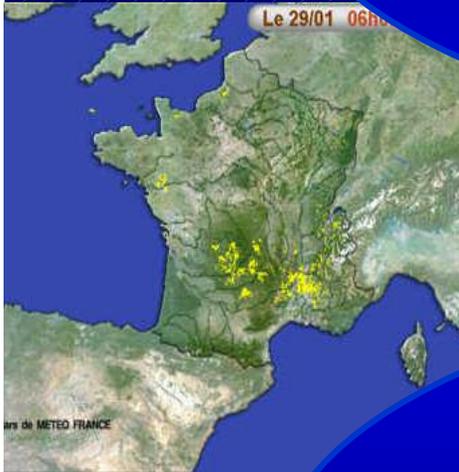


La sintomatologia della listeriosi encefalica può essere confusa con ...



... il quadro clinico della West Nile Encephalitis, là dove questa malattia è presente

Francia – Hugot (2004)  
ipotizza che *L. monocytogenes*,  
insieme ad altri batteri, ...

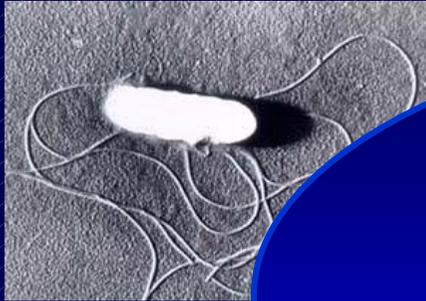


... sia una delle concause  
del morbo di Crohn

Secondo l'autore francese,  
l'agente eziologico "diretto"  
del morbo di Crohn ...



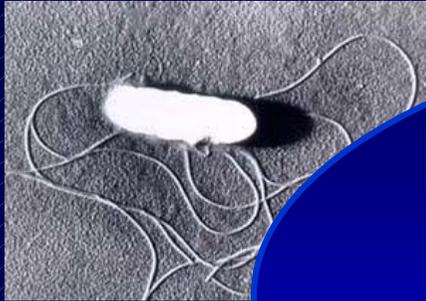
... è il frigorifero



Altro fattore condizionante è  
la **carica infettante** del batterio



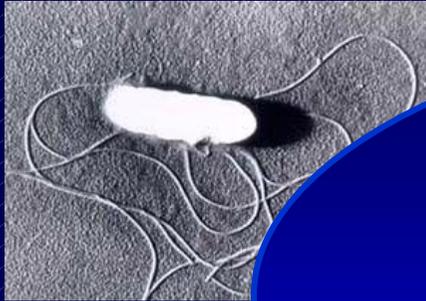
Oscilla tra 100-1.000 ufc/g  
e 100 milioni di ufc/g



La virulenza di  
*L. monocytogenes* è determinata ...



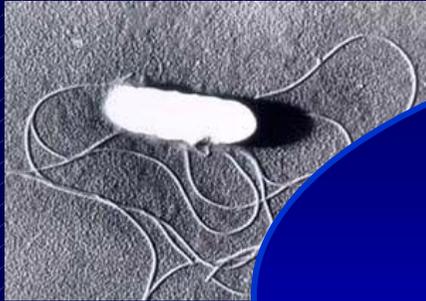
... da due fattori, propri del batterio



La capacità di superare  
la barriera gastrica ...



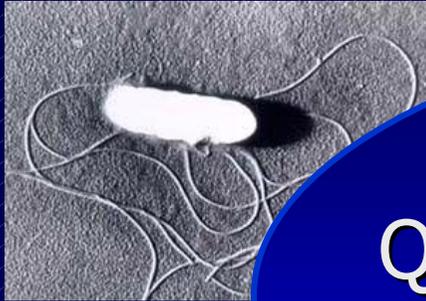
... e di sopravvivere nell'intestino,  
in presenza di sali biliari, antibatterici



Sistema GAD, della  
glutammato-decarbossilasi



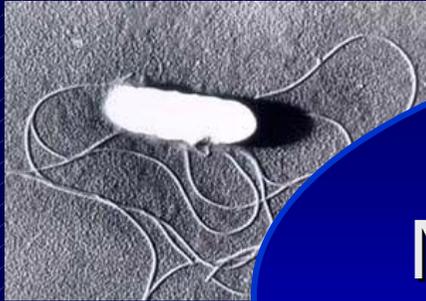
Con un protone interno,  
il germe trasforma una molecola  
di acido glutammico in GABA



Questo riduce le cariche positive nel citoplasma batterico, e ...



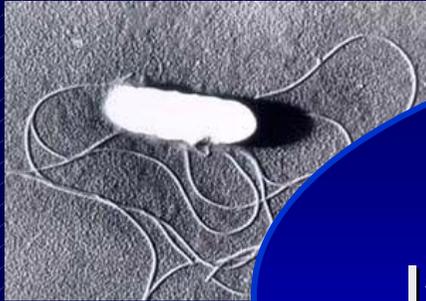
... alcalinizza il mezzo esterno



Nei ceppi di *L. monocytogenes*  
isolati da umani con listeriosi, ...



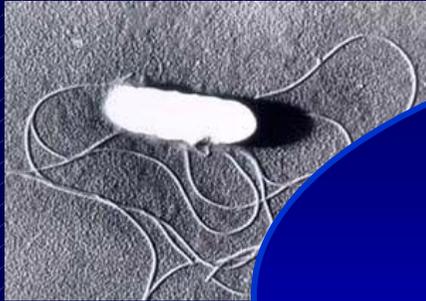
... in effetti il sistema GAD  
è sempre presente e attivo



Ipotesi ...  
l'aggiunta di glutammato come  
esaltatore di sapidità ...



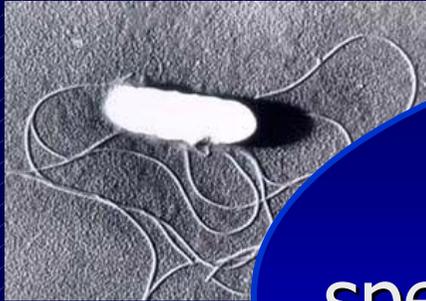
... potrebbe stimolare l'attivazione  
del GAD anche in ceppi di *Listeria*  
di origine ambientale



Col sistema enzimatico  
BSH (*Bile Salt Hydrolase*) il batterio ...



... idrolizza i sali biliari complessi in  
sali più semplici, meno antimicrobici

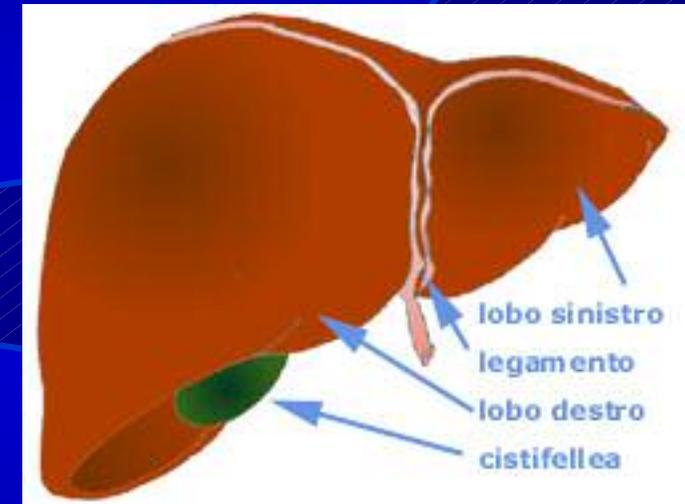
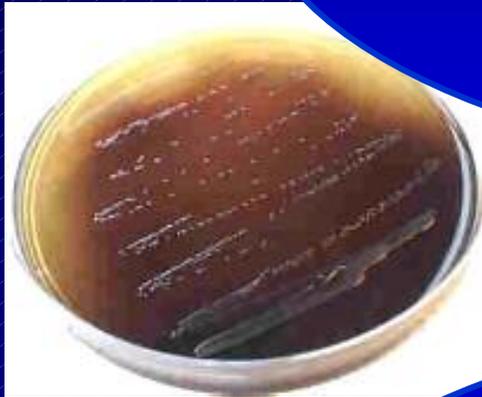


Possibilità di sintetizzare  
specifiche sostanze che accentuano  
la virulenza del batterio, ...



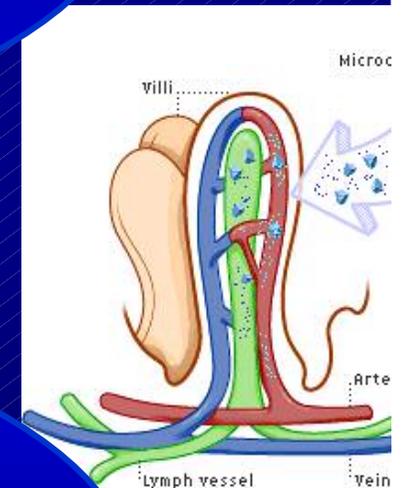
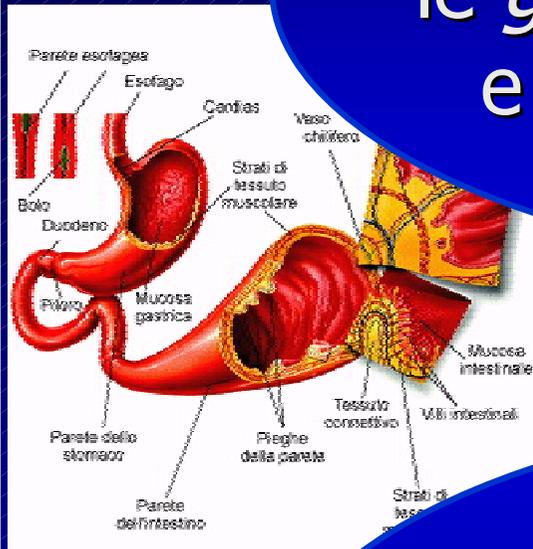
... "internaline" A e B, due fosfolipasi,  
la listeriolisina O, la proteina ActA

Vediamo come *L. monocytogenes*,  
arrivata nell'intestino ...



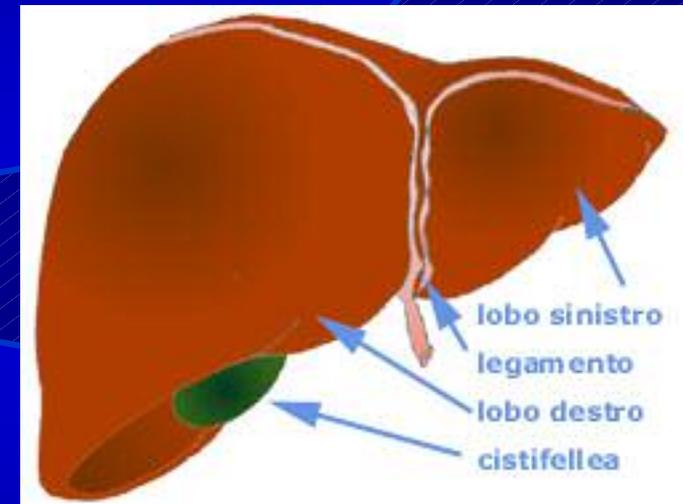
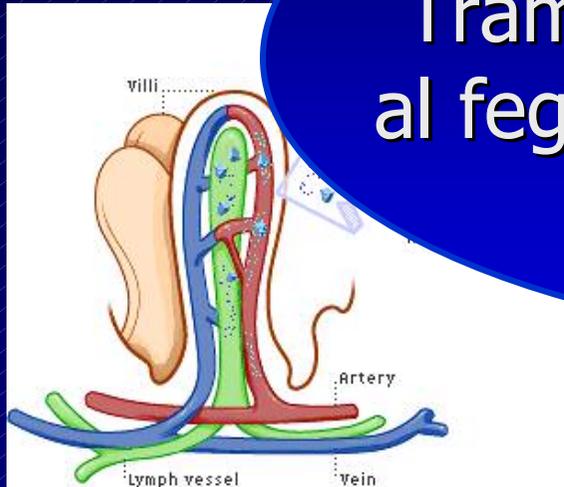
... riesce a colonizzare il fegato  
(prima testa di ponte per l'invasione)

Il batterio scolla  
le *gap junction* tra gli enterociti  
e arriva alla sottomucosa ...



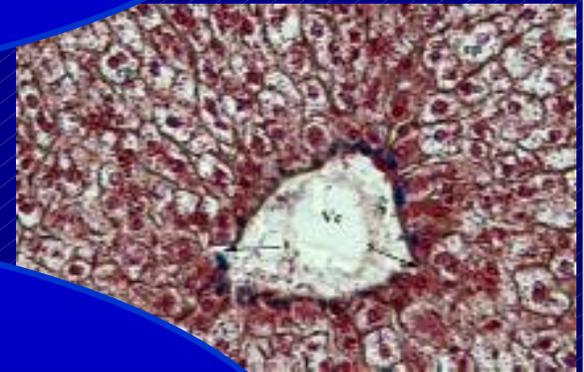
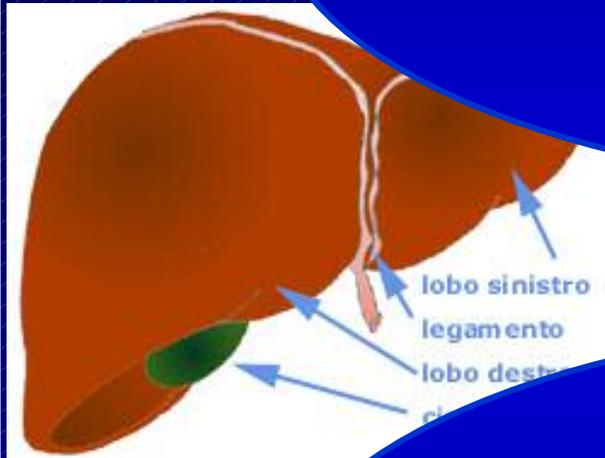
... e da lì riesce a raggiungere  
i vasi linfatici e i capillari sanguigni

Tramite i capillari ematici arriva  
al fegato e inizia a colonizzarlo ...

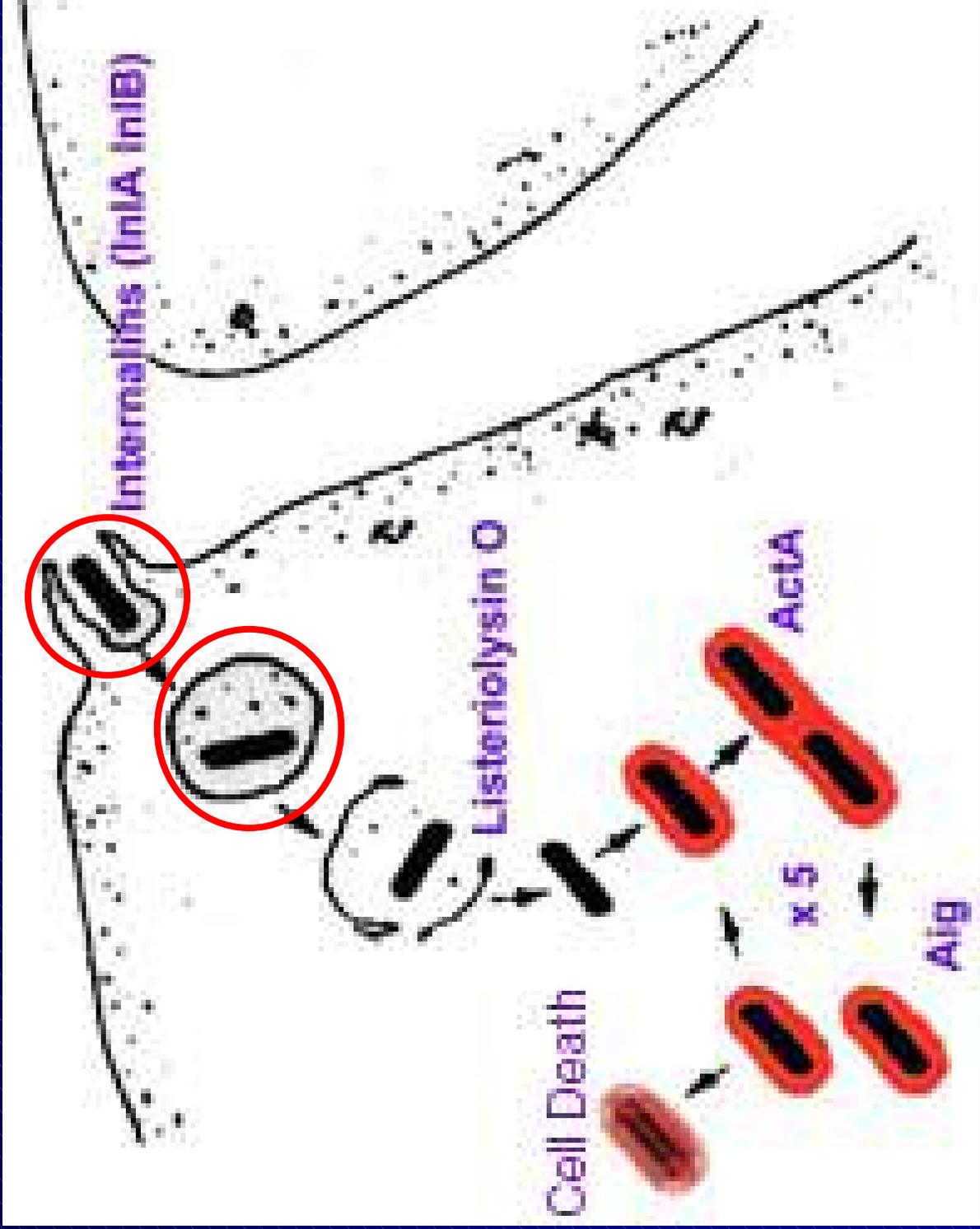


... con questo meccanismo,  
che si ripete per altri tipi cellulari

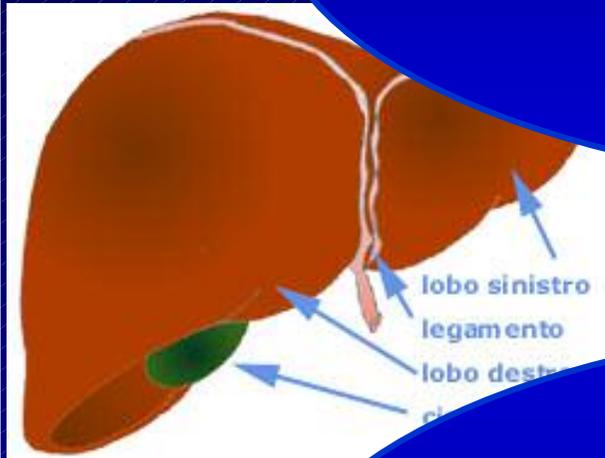
Con le due internaline  
il batterio "solletica" la membrana  
dell'epatocita ...



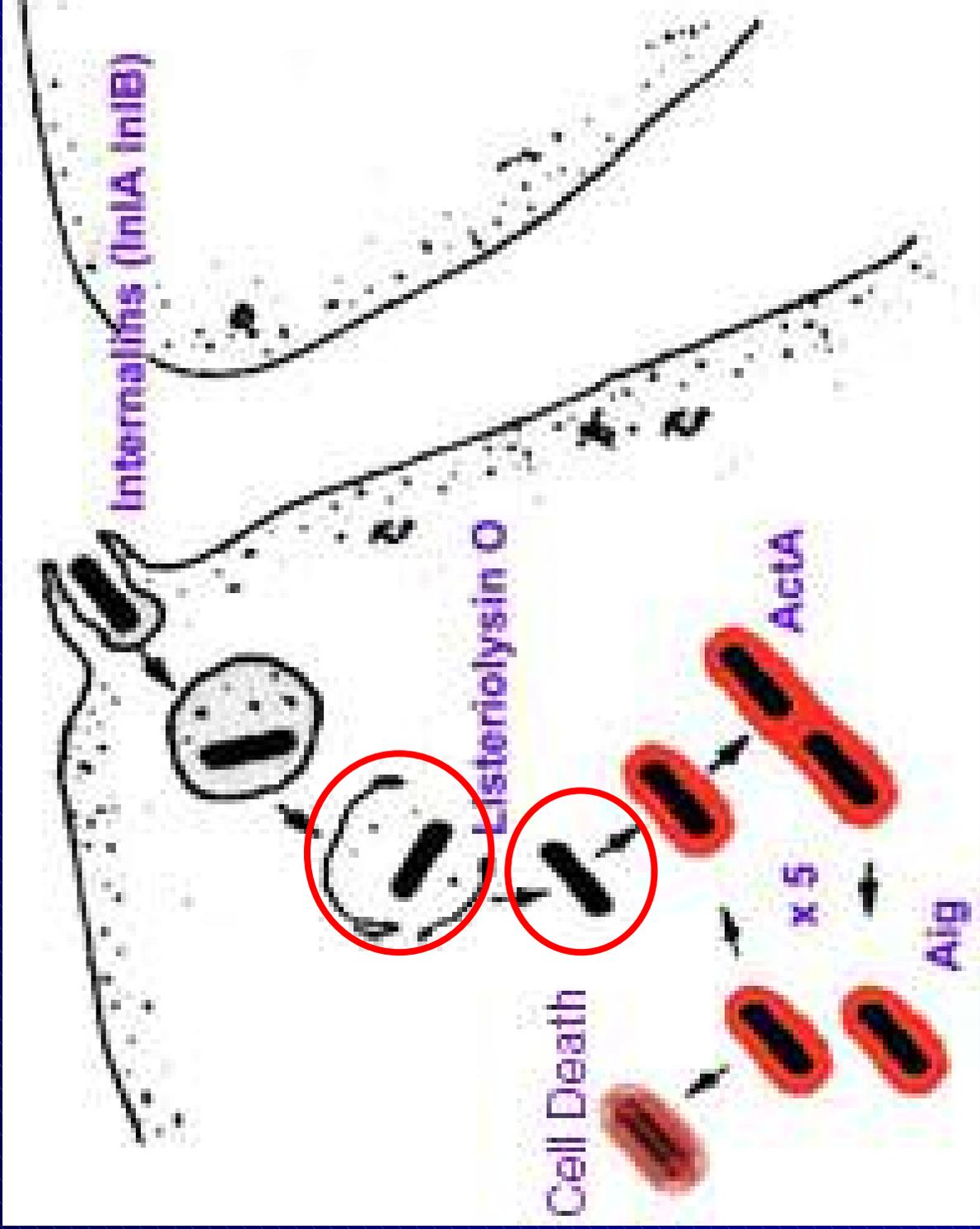
... e si fa fagocitare al suo interno



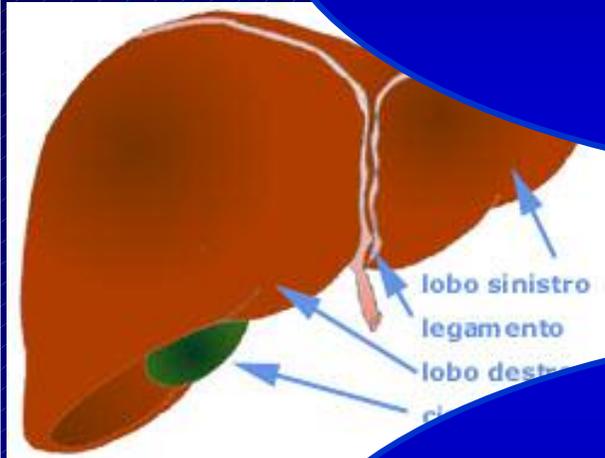
Con la listeriolisina O  
e le due fosfolipasi ...



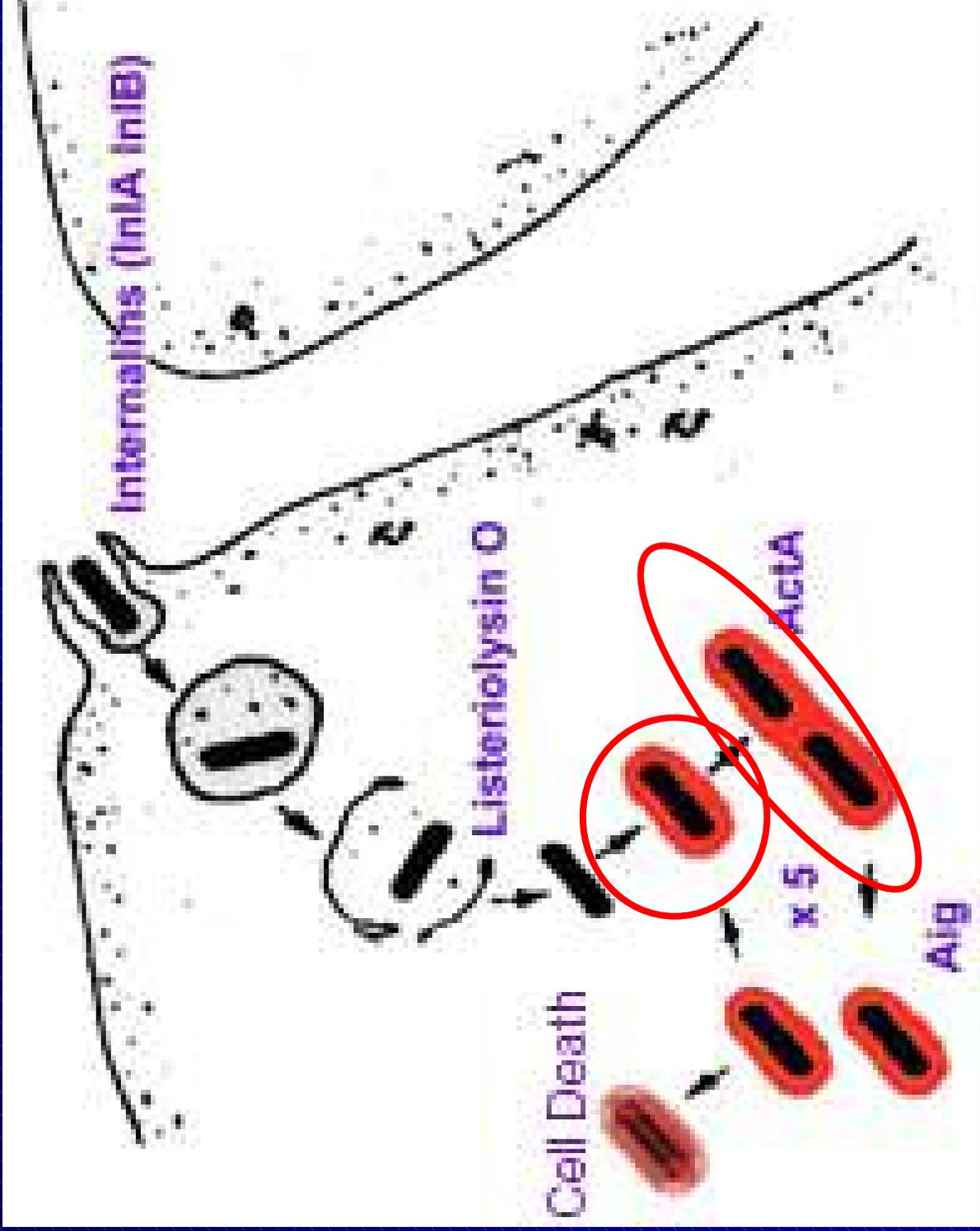
... lisa la membrana del fagosoma  
e si libera nel citoplasma



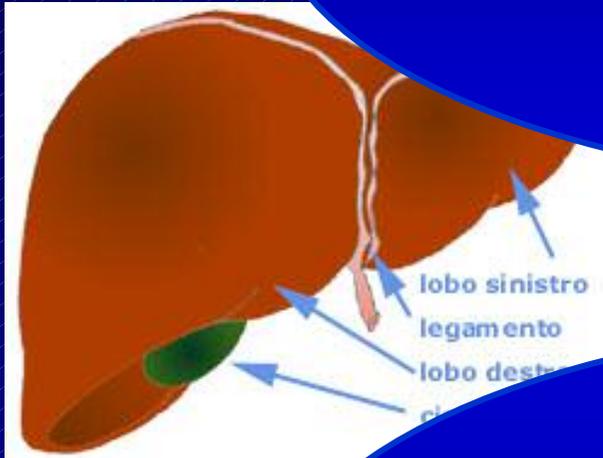
Con la proteina ActA ricava  
dal citoscheletro dell'epatocita ...



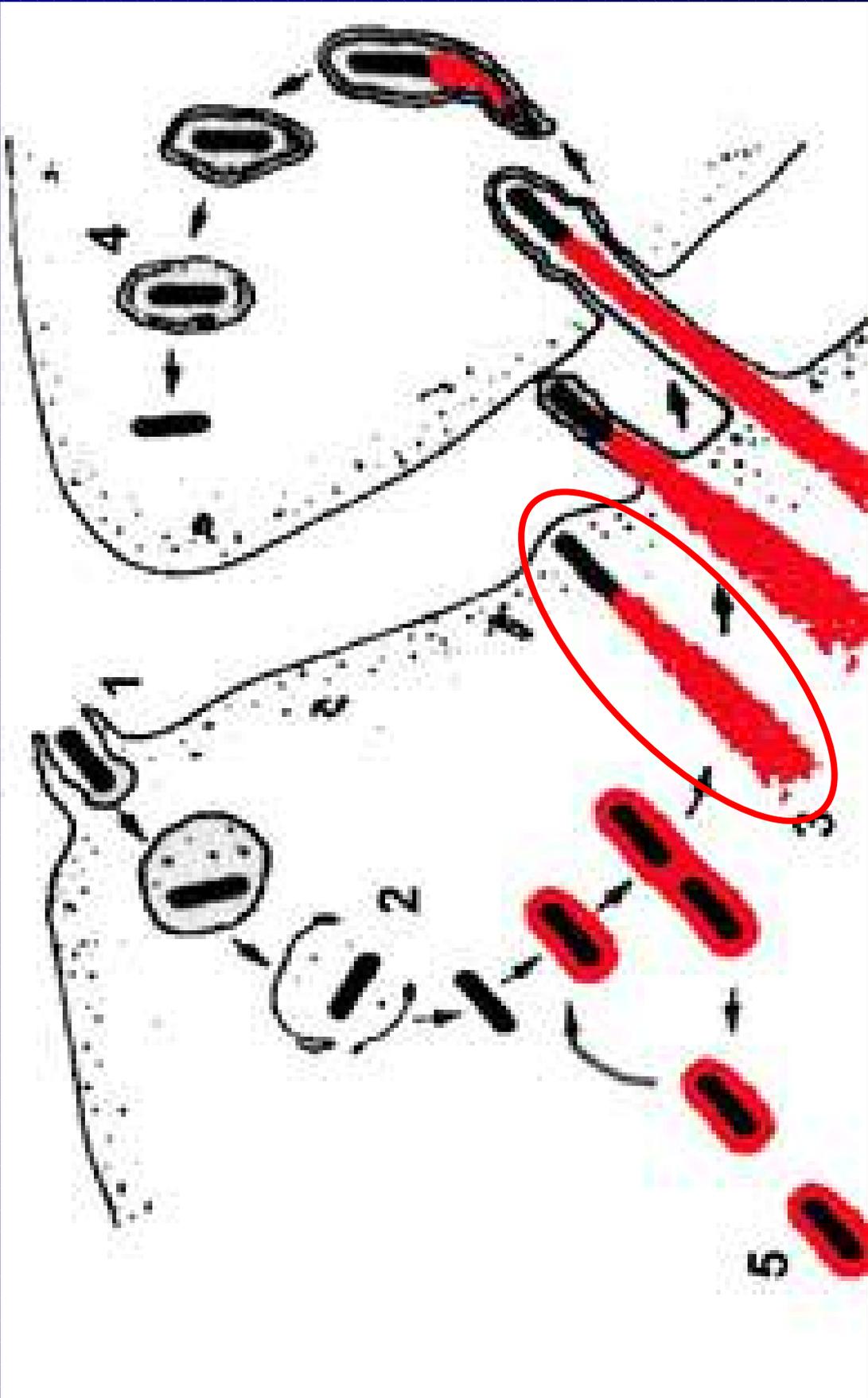
... una trama  
di fibrille di actina contrattili



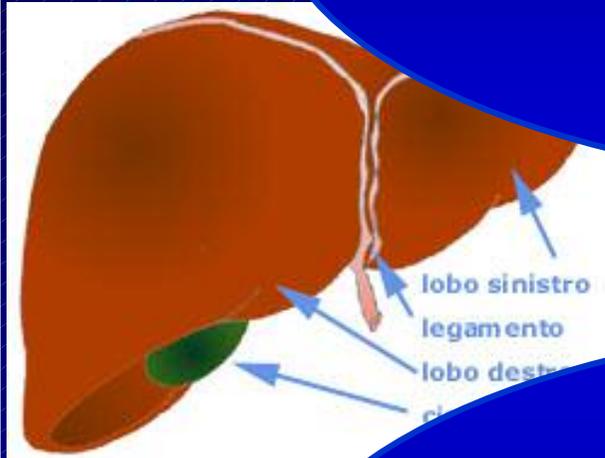
Il batterio accumula  
le fibre contrattili a un polo ...



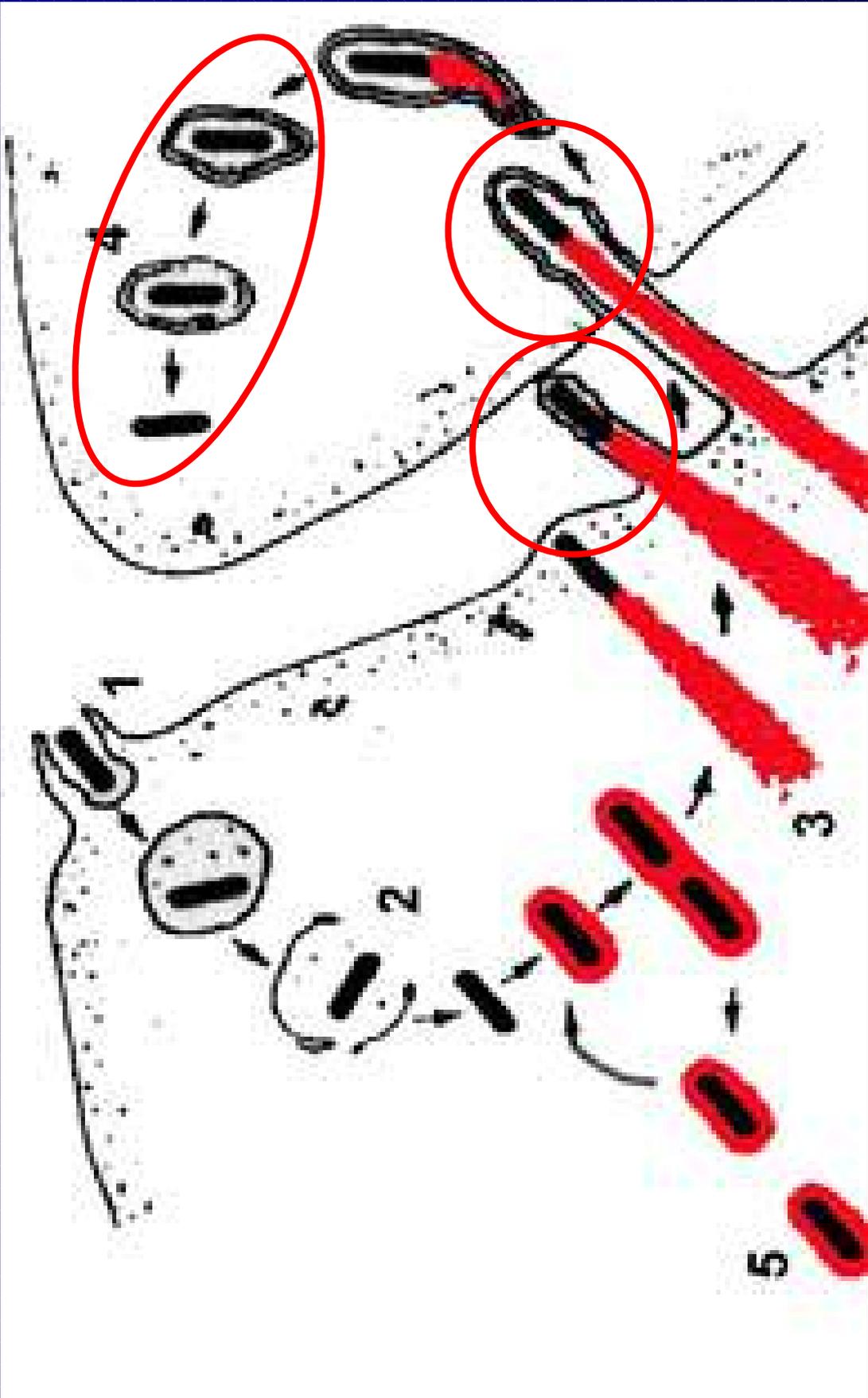
... e se ne fascia come una cometa



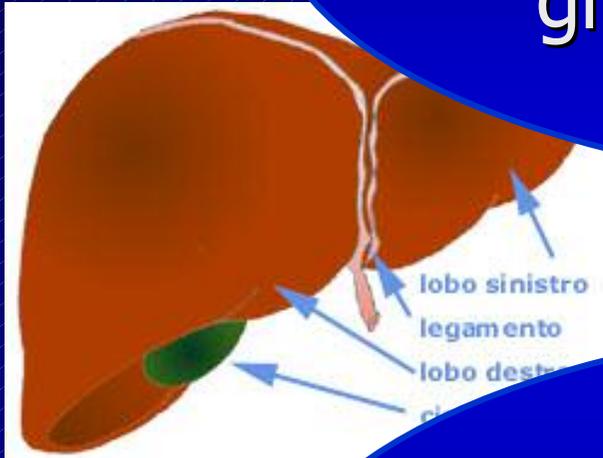
Con la spinta propulsiva,  
evagina la membrana dell'epatocita ...



... e penetra nella cellula  
adiacente, e il ciclo si ripete

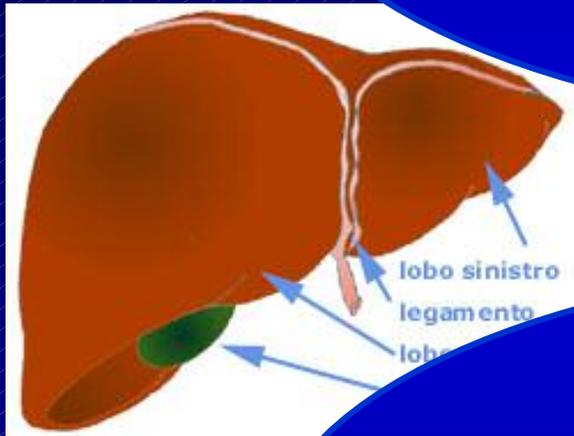


Risultato finale  
*Listeria* invade progressivamente  
gran parte del viscere ...



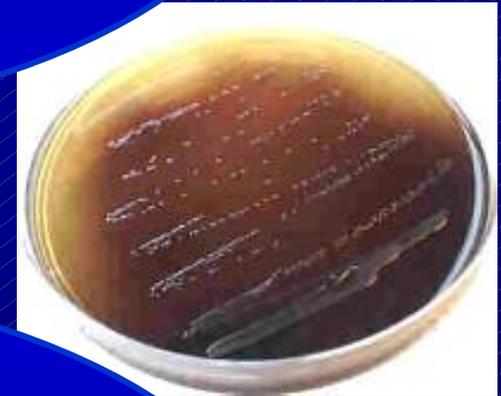
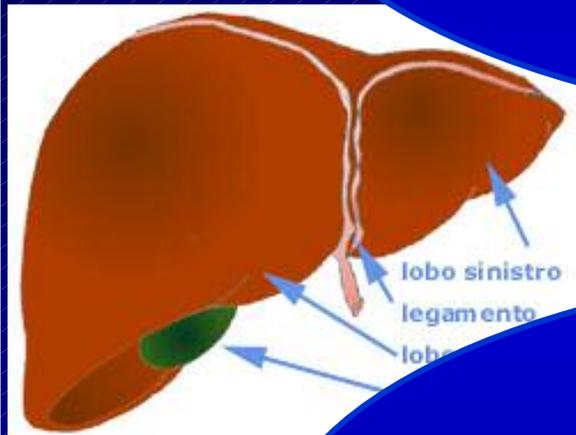
... senza mai venire in contatto  
coi liquidi extracellulari e gli anticorpi

Questa condizione di infezione latente può durare mesi, in attesa ...



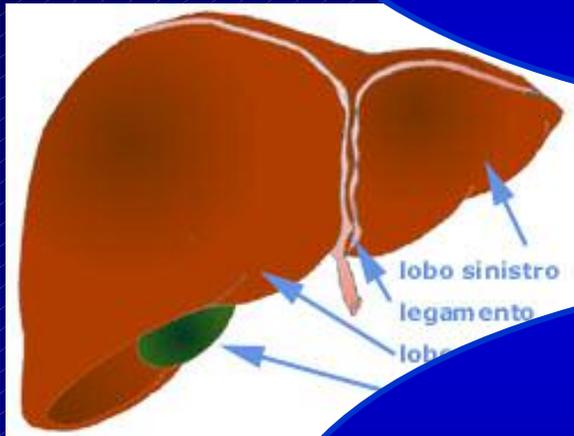
... di un fattore immunodepressivo che faccia esplodere la listeriosi

Ciò giustifica l'incubazione  
"enorme" della listeriosi sistemica ...



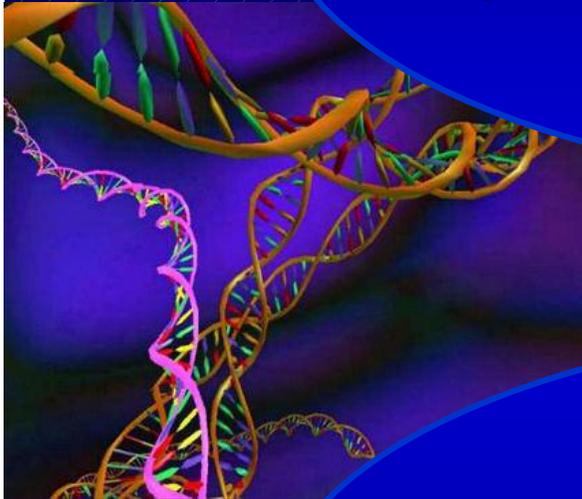
... da qualche giorno fino a 3 mesi

Quindi, ...  
la virulenza del batterio è legata ...



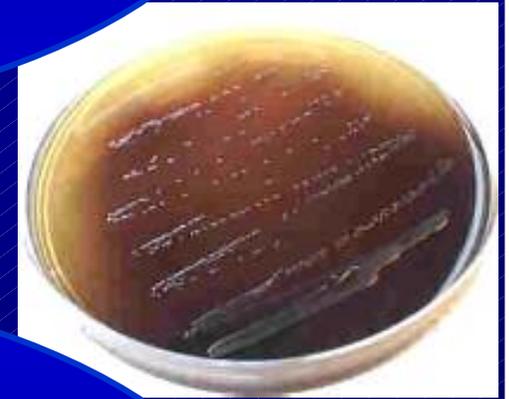
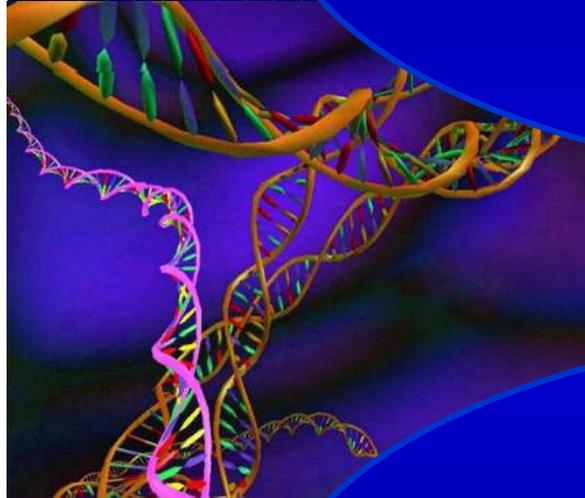
... alla sua capacità di sintetizzare  
gli enzimi e le proteine prima citati

L'informazione per questa sintesi  
è depositata nel genoma del batterio



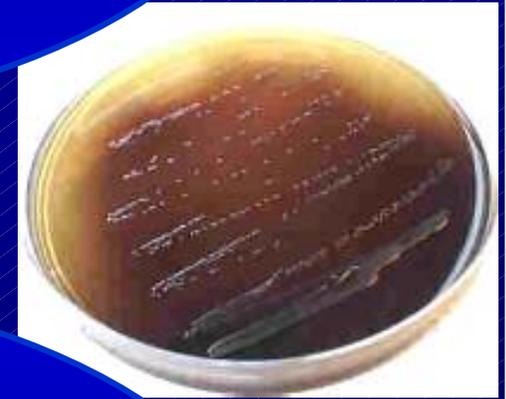
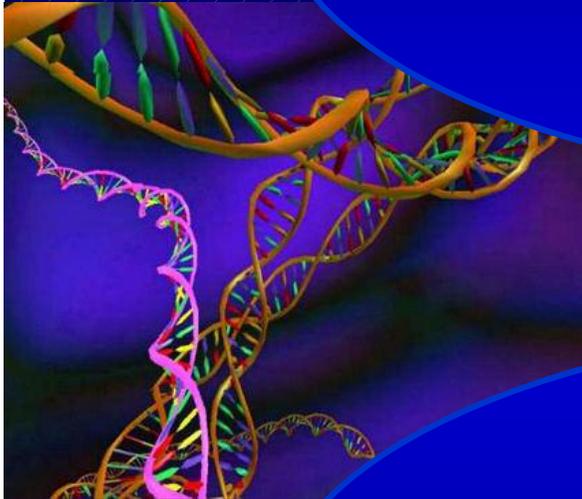
... e la lettura dei geni  
è sotto controllo di un  
"fattore trascrizionale", il PrfA

L'attivazione del PrfA è regolata dalla temperatura



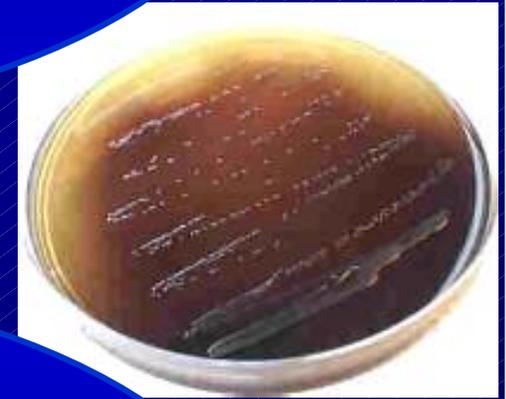
Se questa è inferiore ai 30°C,  
il PrfA resta bloccato da altri fattori

Se, invece, la temperatura sale oltre i 30°C, il PrfA si attiva, ...



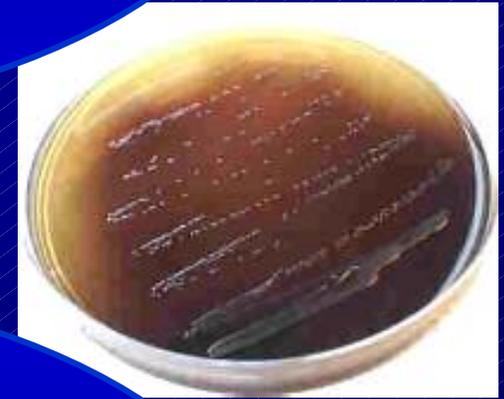
... e *L. monocytogenes* ha a sua disposizione i fattori che servono

Norvegia – Heir e coll. (2004)  
esaminano con PCR 222 ceppi di  
*L. monocytogenes* isolati ...



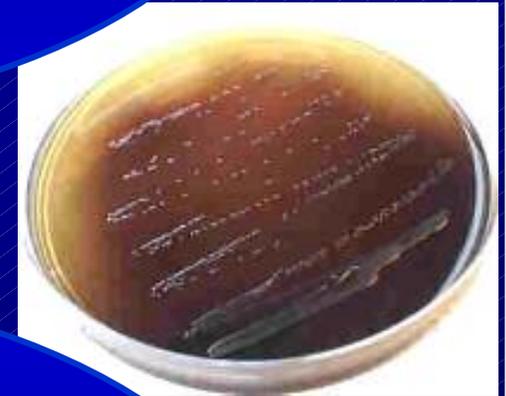
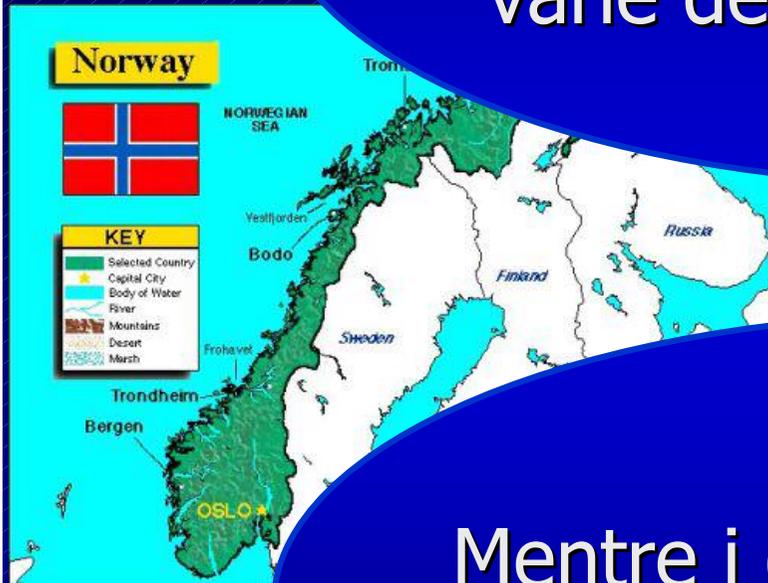
... da 2 laboratori di sezionamento  
carni rosse e 2 salumifici

56 differenti pulsotipi, suddivisi  
in due grandi gruppi omogenei



Alcuni dei pulsotipi sono stati  
isolati prima e dopo stufatura, ...

... segno che l'ambiente è un "trampolino di lancio" tra varie derrate, crude e cotte



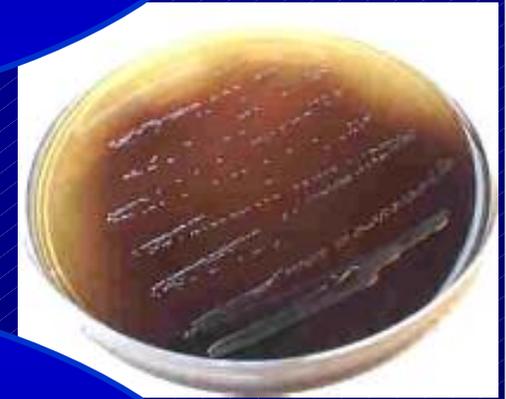
Mentre i ceppi isolati da carni fresche erano tutti in un gruppo ...

... quelli isolati da prodotti pronti alla vendita erano distribuiti nei due gruppi, uniformemente, ...



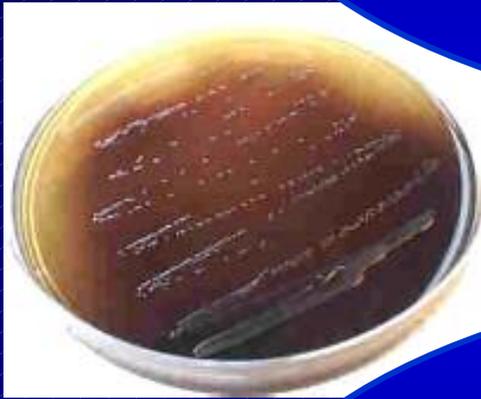
... segno che l'ambiente funziona anche come "inquinatore primario", oltre che da trampolino

Tra i ceppi isolati dalle carni e quelli di origine umana, c'erano almeno 10 profili uguali, ...



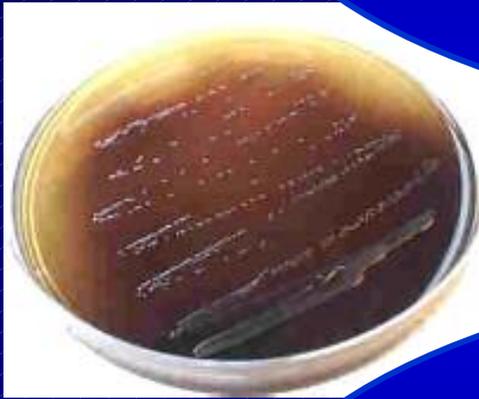
... segno del costante passaggio del batterio da alimenti a uomo

USA – Gendel (2004) esamina  
con *riboprinting* 149 ceppi di *Listeria  
monocytogenes* isolati da alimenti



La popolazione microbica  
si conferma molto varia anche sotto  
il profilo ribosomiale

Pochi ribotipi sono molto diffusi a livello mondiale, ...



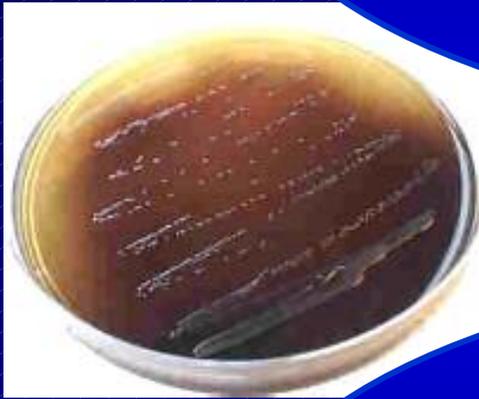
... mentre la maggioranza ha una circolazione molto più "locale"

In conclusione, ...



... il consumo di alimenti è  
un'importante fonte di diffusione  
della listeriosi umana

Sono molti gli alimenti  
associabili alla trasmissione  
della malattia



L'incidenza della listeriosi umana  
è in costante aumento

Negli ultimi anni  
si è registrato un incremento  
dei focolai infettivi epidemici



Sono in costante aumento  
le fasce di persone più deboli  
dal punto di vista immunitario