



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

**Corso di Laurea Triennale in Scienze Biologiche (L-13)**

**IL RICHIAMO DELLA NATURA: GENI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA NEGLI AMBIENTI  
NATURALI**

**Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments**

Tesi di laurea di:

**Maria Riccardi**

Docente Referente:

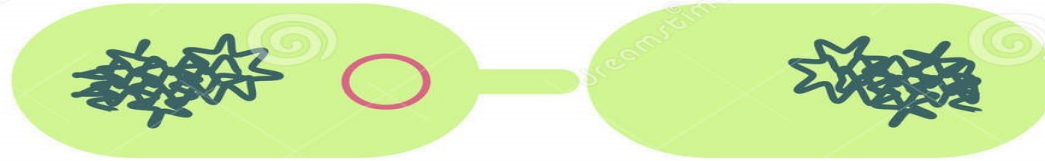
Chiar.ma Prof.ssa  
**Eleonora Giovanetti**

**Sessione Febbraio 2021**

**Anno Accademico  
2019/2020**

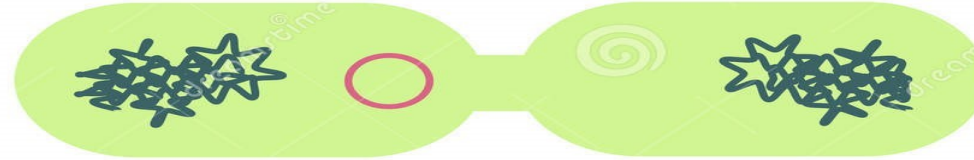
# INTRODUZIONE

- Gli ar  
la p  
conci



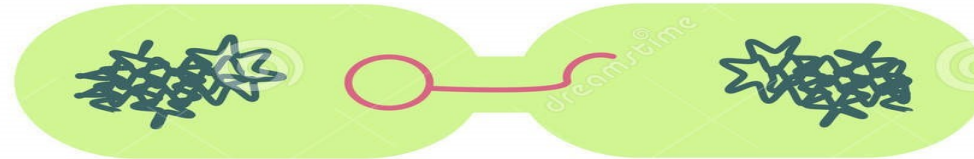
nibile  
ite a

- La re  
il qua

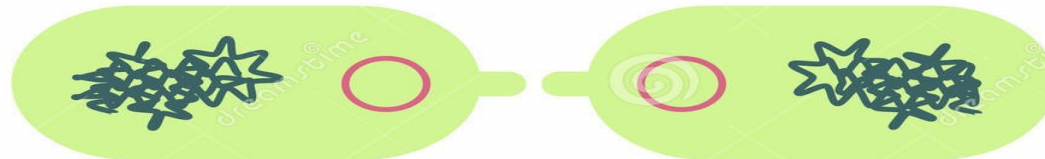


io per  
obico.

- Tra i  
meti



a alla



FONTE 2

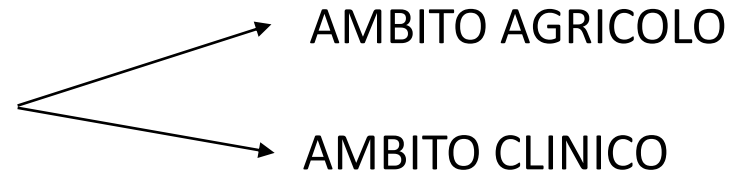
- I batteri possono acquisire geni di AR attraverso il trasferimento genico orizzontale (HGT).

FONTE 1

# COME INSORGE LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI NELL'AMBIENTE?

## PRESSIONE SELETTIVA:

❖ UTILIZZO DI ANTIBIOTICI

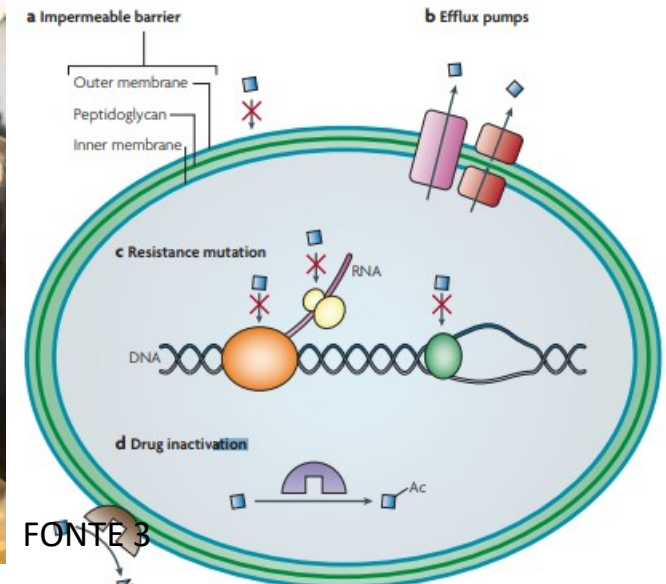


- Aumento n° di batteri antibiotico-resistenti
- Trasferiti a patogeni umani

❖ PRESENZA IN NATURA DI VARI POTENZIALMENTE IN GRADO ASPECIFICI CHE SPECIFICI



❖ ACQUISIZIONE ACCIDENTALE DI RESISTENZA



FONTE 3

FONTE 4

FONTE 5

Figure 1 | Mechanisms of antibiotic resistance in a Gram-negative bacterium.

# QUALI FATTORI «GUIDANO» LA DIFFUSIONE DEI GENI DI AR?

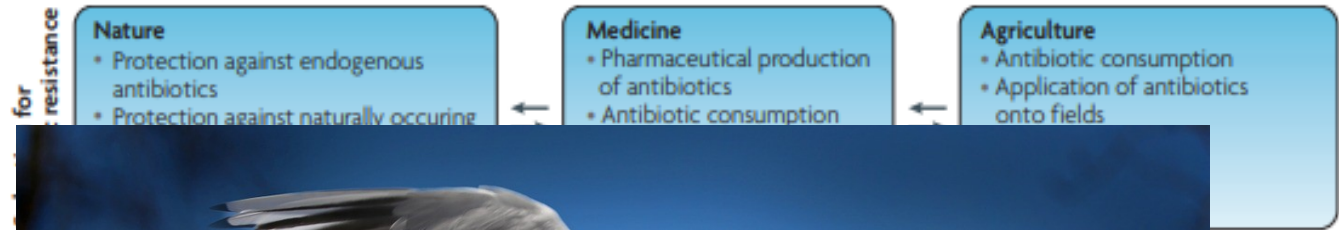
*...Dagli ecosistemi marini e di acqua dolce fino alla polvere del deserto.*

## ➤ ANIMALI:

- Gli animali selvatici offrono un ottimo modello per comprendere in che modo diffondono gli AR.
- La vicinanza dei mammiferi selvatici ad attività antropiche influenza i profili di AR dei loro batteri intestinali.
- Gli uccelli, in particolare quelli acquatici migratori, possono percorrere enormi distanze, raggiungere un'ampia varietà di ambienti e potenzialmente diffondere geni di AR lungo tutto il percorso.

## ➤ UOMO:

- Batteri antibiotico-resistenti sono stati isolati anche da comunità remote (Bolivia).



FONTE 6



# L'ERA PRE-ANTIBIOTICA

❖ Non conosciamo che tipo di pressione selettiva agisse sui geni di AR prima dell'introduzione degli antibiotici in terapia

- Possiamo ritenere il periodo antecedente agli anni '30 «privo di antibiotici», dal momento che non c'era alcuna produzione industriale di farmaci.

Utilizzo di metalli pesanti nel trattamento di molte malattie

La pressione selettiva esercitata dai metalli pesanti potrebbe aver contribuito alla diffusione di geni in grado di conferire resistenza non solo ad essi ma anche agli antibiotici

**Esiste un ambiente veramente incontaminato?**

*Suolo = complesso stazionario*

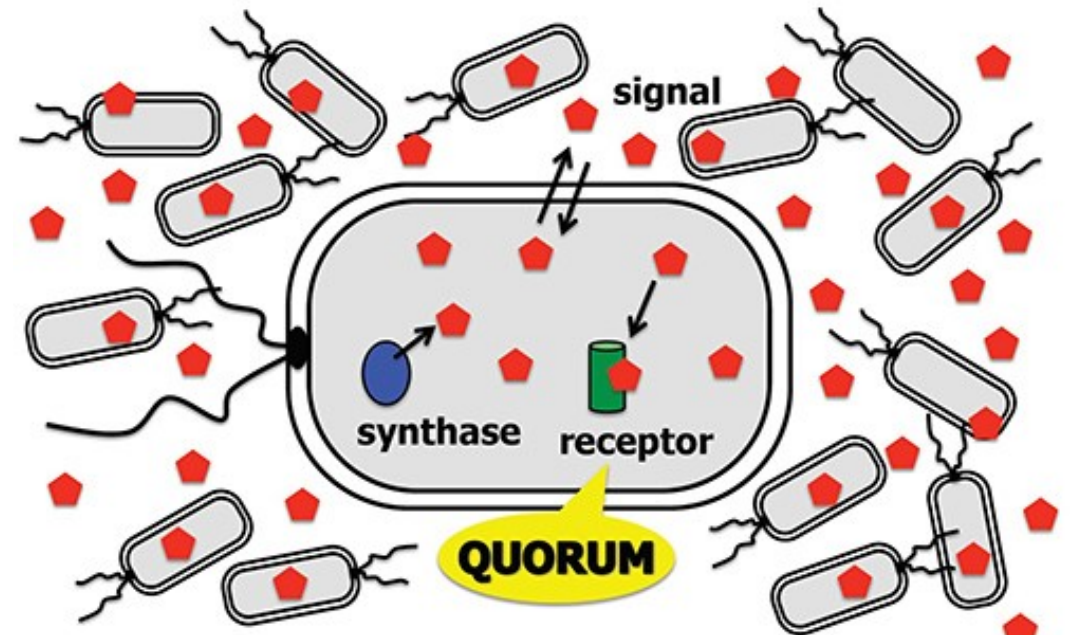
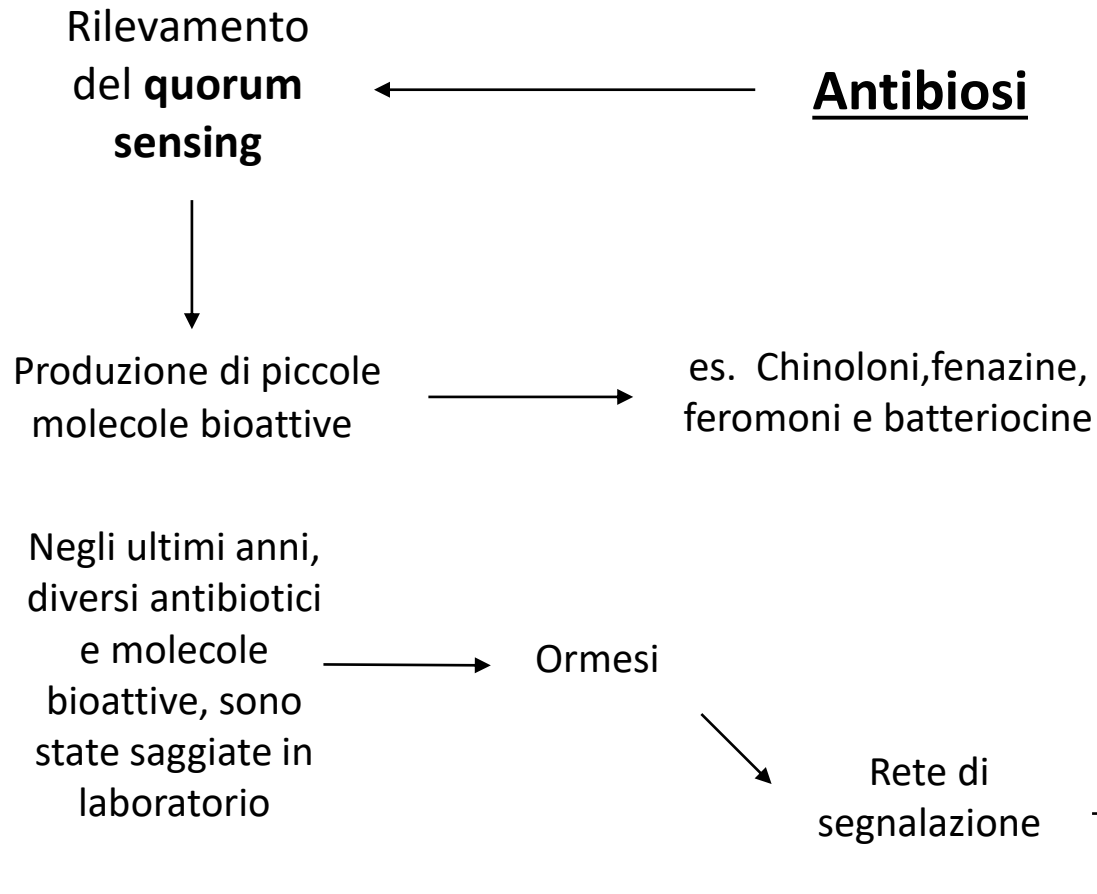
I batteri dal suolo possiedono geni che codificano enzimi che degradano o inattivano gli antibiotici

- Studi retrospettivi dimostrano che i geni di AR erano presenti in batteri non produttori di antibiotici, ancor prima del loro largo impiego nel trattamento delle infezioni



# RUOLO DEGLI ANTIBIOTICI NELLE COMUNITA' MICROBICHE: UNA «GUERRA» INVISIBILE

E' ormai accertato che in natura gli antibiotici svolgono un ruolo importante nella «guerra» tra microrganismi



FONTE 8

# IL RUOLO DEI GENI DI AR NELLE COMUNITA' MICROBICHE

Prodotto genico bersaglio

STUDIO SU *Escherichia coli*

- 4000 «single-gene knockout» mutanti di *E. coli* sono stati sottoposti a screening per ipersensibilità agli antibiotici.

Mutazioni nelle proteine ribosomiali, note conferire AR a streptomicina, spectinomomicina o macrolidi, causano una varietà di fenotipi alterati

**MUTAZIONI:**

Mutazioni spontanee inducono resistenza portanda ad una serie di fenotipi metabolici

Questi risultati suggeriscono che esistono altri possibili bersagli utili a potenziare l'attività di un antibiotico ed evidenziano l'ampia gamma di geni (anche in un solo microrganismo) in grado di contribuire al resistoma ambientale nel suo complesso

I batteri che portano queste mutazioni sono stati selezionati in condizioni di laboratorio in presenza di uno specifico antibiotico, ma nell'ambiente naturale alla selezione dei mutanti potrebbero contribuire anche altri fattori e/o condizioni (capacità di crescita su un peptide disponibile, presenza di una particolare fonte di carbonio o fosforo ecc.)

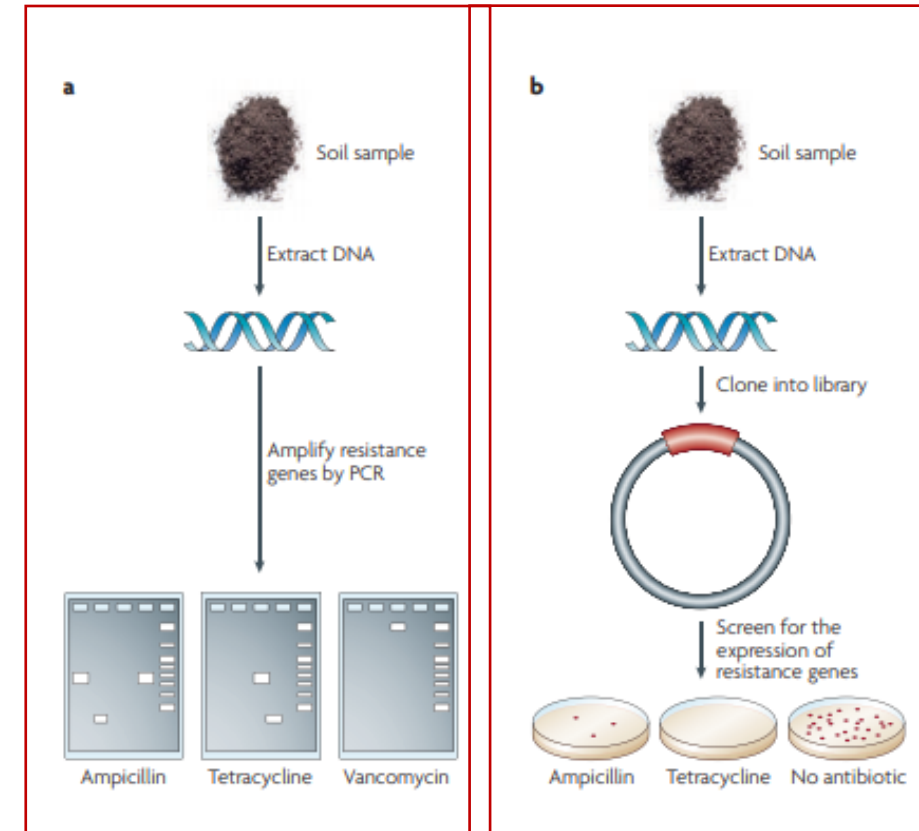
# PROBLEMATICHE NELLO STUDIO DELLA AR NEGLI AMBIENTI NATURALI

## PCR

↓  
Suolo di una prateria  
↓  
Geni che codificano per  $\beta$ -lattamasi di tipo TEM

## METAGENOMICA

↓  
Suolo dell'Alaska  
↓  
13  $\beta$ -lattamasi  
↓  
Nessuna correlata alle  $\beta$ -lattamasi di tipo TEM



FONTE 5

## APPROCCIO CULTURALE

→ Tecnica maggiormente utilizzata

— Non standardizzata

SOLO LA COMBINAZIONE DI APPROCCI CULTURALI E METAGENOMICI CONSENTIRA' DI DEFINIRE CON MAGGIORE CHIAREZZA IL RESISTOMA AMBIENTALE, LA SUA INFLUENZA SUI PATOGENI UMANI E IL SUO RUOLO NELLE COMUNITA' MICROBICHE REMOTE



# RIASSUNTO

Ancora molto poco è conosciuto sul resistoma della stragrande maggioranza dei batteri ambientali. La comprensione dei reservoir ambientali di ARs e del loro potenziale impatto su patogeni umani clinicamente rilevanti risulta oggi indispensabile.

I dati relativi alle ARs, sia in era pre-antibiotica che nel suolo, sono carenti e non abbiamo un quadro generale della situazione in nessun ambiente per quanto concerne la diffusione di tali geni nelle comunità microbiche coltivabili e non-coltivabili.

Il suolo, a causa della sua eterogeneità chimica e fisica (con variazioni su scala di 1 metro o anche meno) risulta particolarmente difficile da valutare. Tuttavia, nonostante le lacune nelle nostre conoscenze, è ormai chiaro che alcuni microrganismi e ambienti ospitano geni di AR indipendentemente dall'impiego di antibiotici da parte dell'uomo.

La prevalenza e la diversità dei determinanti di AR nell'ambiente suggeriscono l'ipotesi che la funzione di tali geni all'interno delle comunità microbiche naturali possa essere stata originariamente diversa.

Dal momento che l'impiego di antibiotici è in molti casi l'unico approccio terapeutico nel trattamento di gravi malattie infettive dell'uomo, uno studio più approfondito dei reservoir ambientali di AR, è essenziale per preservare in un prossimo futuro la possibilità di combattere le infezioni ad eziologia batterica.

# BIBLIOGRAFIA

- FONTE 1: Tashatuvango (2020), *Antibiotico resistenza. Con nuovi antibiotici evitabili 3000 morti l'anno in Italia*, in «Socialfarma»  
<https://www.socialfarma.it/antibiotico-resistenza-con-nuovi-antibiotici-evitabili-3000-morti-lanno-in-italia/>
- FONTE 2: <https://it.dreamstime.com/illustrazione-di-stock-plasmide-cellula-batterica-image97760475>
- FONTE 3: Inverardi F. (2018), *Meno antibiotici nella carne di McDonald's*, in «In Naturale-Green life style, sostenibilità e Natura»  
<https://www.innaturale.com/meno-antibiotici-nella-carne-di-mcdonald-s/>
- FONTE 4: Università di Cipro (2019), *Comprendere il destino degli antibiotici e dell'antibiotico-resistenza nel riutilizzo delle acque reflue trattate in agricoltura*, in «Riviste Research\*EU»  
<https://cordis.europa.eu/article/id/415491-antibiotici/>
- FONTE 5: Heather K. Allen, Justin Donato, Helena Huimi Wang, Karen A. Cloud-Hansen, Julian Davies and Jo Handelsman(2010). *Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments*. «Natural Reviews Microbiology» .
- FONTE 6: Redazione Cefalunews (2019), *Allarme super-batteri: i gabbiani trasportano ceppi di Escherichia coli*, in «Journal of antimicrobial Chemotherapy»  
<https://cefalunews.org/2019/07/10/allarme-super-batteri-i-gabbiani-trasportano-ceppi-di-escherichia-coli/>
- FONTE 7: <https://www.pinterest.it/pin/341077371764503095>
- FONTE 8: Blackwell H., *Quorum Sensing Modulators Merck*  
<https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/technology-spotlights/quorum-sensors.htm/>
- FONTE 9: Magliani V. (2019), *Antibiotico-resistenza: la terra d'Irlanda potrebbe proteggerci dai super-batteri*, in «Focustech»  
<https://focustech.it/2019/03/19/antibiotico-resistenza-terra-irlanda-super-batteri-237049>

**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**