



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea in Scienze Biologiche (L-13)

***COMPrensione DEI MECCANISMI DI RESISTENZA ANTIMICROBICA
E DEI FATTORI CHE LA GUIDANO***

***UNDERSTANDING THE MECHANISMS AND DRIVERS
OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE***

Tesi di Laurea di:

Giulia Donati

Docente Referente

Chiar.ma Prof.ssa

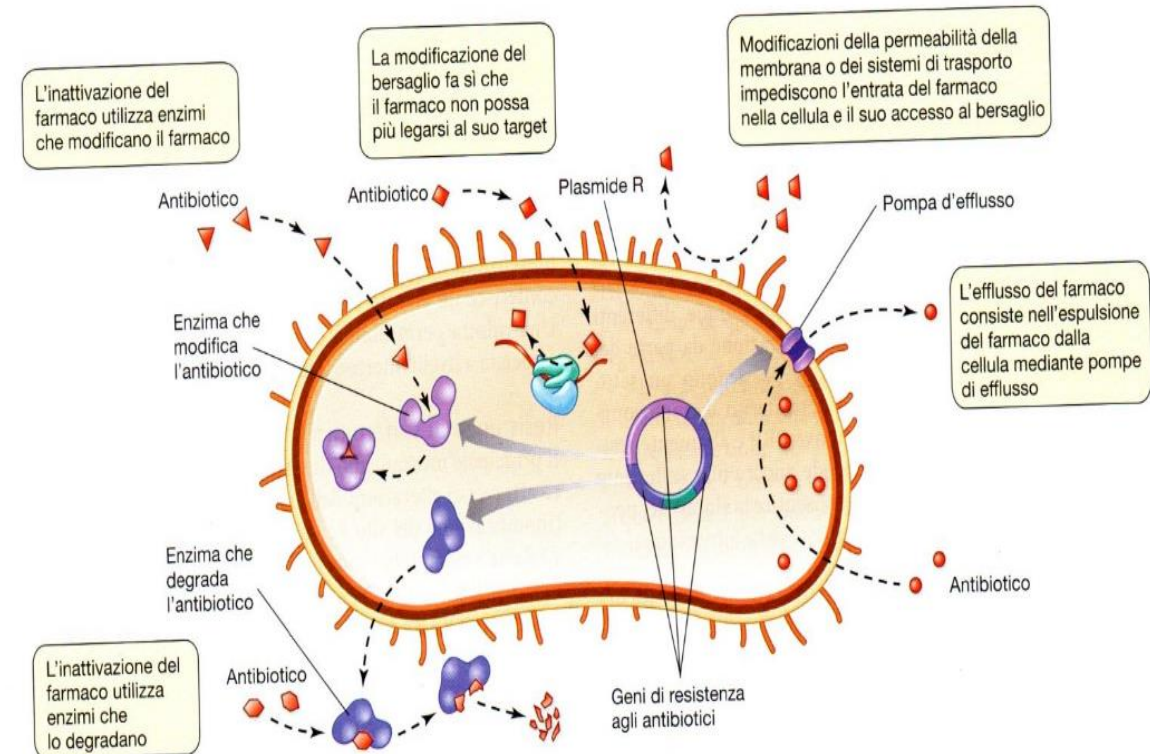
Eleonora Giovanetti

Sessione Febbraio 2020

Anno Accademico 2018/2019

Perché un microrganismo sviluppa una antibiotico-resistenza?

- I microrganismi hanno sviluppato efficaci meccanismi per eludere l'azione tossica di molte sostanze attraverso un processo di selezione darwiniano.
- La maggior parte dei farmaci antimicrobici è prodotta da microrganismi, solo alcuni antibiotici (ad es. sulfamidici e fluorochinoloni) sono interamente sintetici.
- Le strategie sviluppate dai microrganismi per sopravvivere in presenza di sostanze antimicrobiche includono:
 - Inattivazione del farmaco
 - Modificazione del sito bersaglio
 - Impermeabilità al farmaco
 - Efflusso attivo del farmaco.
- Nonostante molti microrganismi (animali e ambientali) siano in grado di produrre sostanze antimicrobiche, non esistono evidenze che ciò contribuisca alla selezione di microrganismi resistenti nel loro ambiente naturale.
- L'impiego di antimicrobici in medicina umana, veterinaria e in agricoltura è il principale «driver» di resistenza a livello globale.



Meccanismi di antibiotico-resistenza

Perché in un soggetto emergono microrganismi antibiotico-resistenti?

- I neonati vengono rapidamente colonizzati dalle *Enterobacteriaceae*, indipendentemente dal fatto che siano stati allattati al seno o meno. Uno studio condotto in India su bambini allattati al seno rivela che, già dopo un giorno di vita, il 14,3% alberga *Enterobacteriaceae* in grado di produrre β -lattamasi a spettro esteso (ES β L); entro il 60° giorno di vita la percentuale sale al 41,5%.
- E' verosimile che ambiente, acqua potabile ed alimenti influiscano in modo determinante nello sviluppo di una normale microflora intestinale.
- Batteri antibiotico-resistenti sono stati isolati da ogni ambiente incluso l'Antartide.
- In assenza di pressione antimicrobica esterna, le specie resistenti e non coesistono in un equilibrio stabile. Anche il microbiota umano include specie naturalmente resistenti ad alcuni antimicrobici. La pressione selettiva esercitata dalla somministrazione di farmaci consente ai microrganismi con resistenza intrinseca, mutazioni o geni di resistenza di sopravvivere e proliferare.
- L'uso di antibiotici espone il microbiota umano a elevate concentrazioni di farmaci; lo sviluppo *in vivo* di resistenze può verificarsi nel corso di trattamenti con una vasta gamma di antimicrobici tra cui i carbapenemi.

Perché emergono resistenze a livello di popolazione nell'uomo e negli animali ?

- Gli antimicrobici sono tra i farmaci più comunemente prescritti in medicina umana, ma si ritiene che fino al 50% delle prescrizioni non sia necessaria. Questo uso eccessivo ed improprio di farmaci antimicrobici è considerato una delle principali cause di insorgenza della resistenza.
- Le linee guida raccomandano un uso prudente di antimicrobici; negli ultimi dieci anni si è registrata una riduzione complessiva delle prescrizioni e una modesta riduzione della resistenza antimicrobica.
- Anche se la correlazione uso di antimicrobici/resistenza è ormai chiara, la questione è in realtà molto più complessa in quanto entrano in gioco anche altri fattori (interazioni patogeno-farmaco, interazioni patogeno-ospite, tassi di mutazione del patogeno, comparsa di cloni resistenti di successo, possibilità di trasmissione interumana, zoonotica, ambientale, cross-resistenze e selezione di resistenze a farmaci non correlati, ecc.)
- Nelle popolazioni umane, anche altri fattori (sistema sanitario, copertura vaccinale, densità di popolazione, flussi migratori, turismo ecc.) influenzano i tassi di resistenza agli antimicrobici.
- Nella produzione animale vengono utilizzati più antimicrobici che nel trattamento delle infezioni umane. Molti studi dimostrano che la resistenza è emersa, almeno in parte, a seguito della pressione selettiva esercitata dall'uso di farmaci in ambito veterinario.
- Occorre quindi essere consapevoli della complessità del problema «resistenza» e adottare un approccio integrato in campo umano, animale e ambientale

In che modo la resistenza agli antimicrobici viene trasmessa tra i microrganismi?

Un microrganismo che sviluppa un meccanismo di antibiotico-resistenza è in grado di scambiare questa informazione genetica con altri batteri attraverso:

- Trasformazione
- Trasduzione
- Coniugazione. Questo meccanismo di trasferimento genico è maggiormente coinvolto nella diffusione delle antibiotico-resistenze

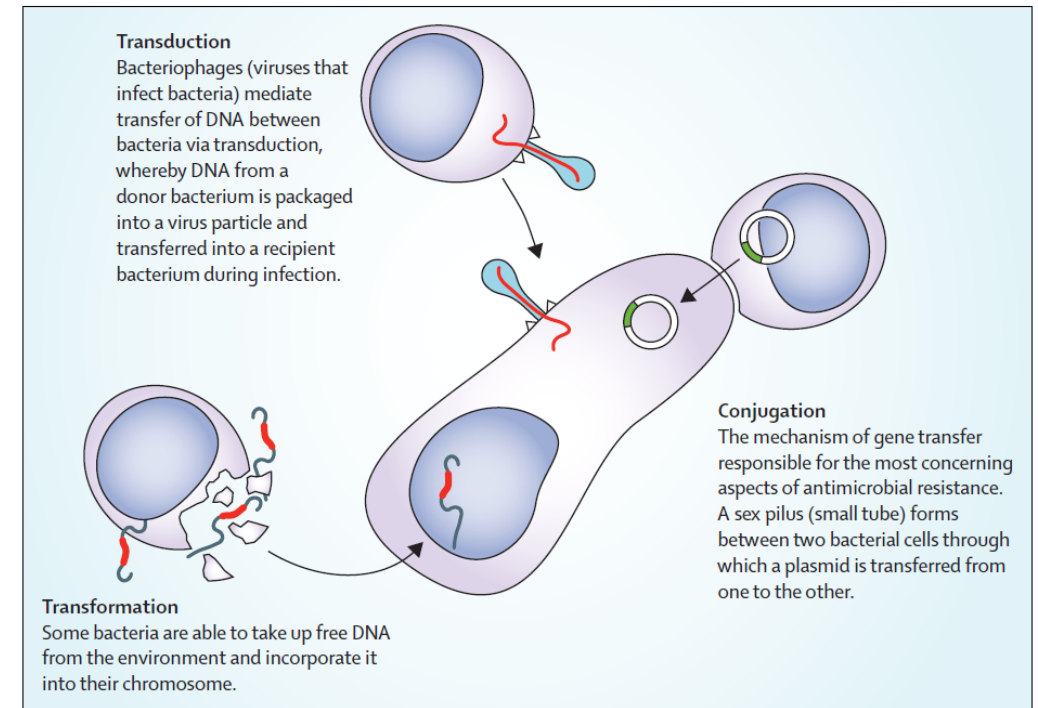


Figure 1: Transmission of genetic material between microorganisms

In che modo la trasmissione uomo-uomo contribuisce alla diffusione della resistenza?

In ambito comunitario la trasmissione oro-fecale, favorita da carenti norme igieniche, gioca un ruolo importante, in particolare per la trasmissione di *Enterobacteriaceae* antibiotico-resistenti.

Nell'ambito delle infezioni ospedaliere, le dinamiche appaiono più chiare: sappiamo, ad esempio, che la durata della degenza del paziente e la contaminazione delle mani degli operatori sanitari giocano un ruolo chiave nella trasmissione di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA).

Negli ultimi 10 anni il microbiota umano ha acquisito *Enterobacteriaceae* antibiotico-resistenti: in alcuni Paesi la percentuale di portatori di *Enterobacteriaceae* produttrici di ES β L è superiore al 50%; i viaggi sono chiaramente associati ad un aumentato rischio di colonizzazione intestinale da parte di questi batteri. Più recente, e forse più preoccupante, è la diffusione globale di meccanismi di resistenza al carbapenem: New Delhi metallo- β -lattamasi (NDM), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi ed enzimi OXA-4851.

Anche nei Gram-positivi, la diffusione uomo-uomo legata a viaggi è un serio problema come testimoniato dalla diffusione di *Streptococcus pneumoniae* MDR dalla Spagna all'Islanda.



The One Health Triad

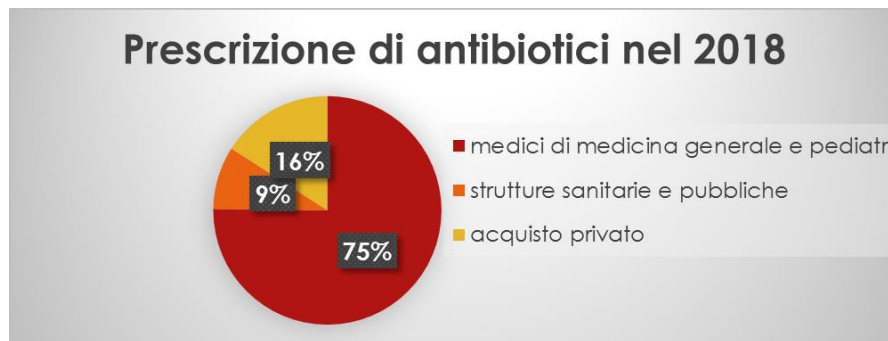
Che ruolo hanno animali e ambiente nella diffusione della resistenza?

- La possibile trasmissione di microrganismi resistenti dagli animali all'uomo e la sua associazione con l'uso di antimicrobici come promotori della crescita animale è riconosciuta negli anni '60.
- Batteri ed elementi genetici mobili in grado di codificare la resistenza vengono trasferiti dagli animali all'uomo. Esistono prove a sostegno di una trasmissione animali-uomo dei geni ES β L e β -lattamasi AmpC a codificazione plasmidica presumibilmente attraverso la catena alimentare. Sono inoltre stati descritti isolamenti di MRSA da feci suine.
- Anche l'impiego in agricoltura di metalli può contribuire alla diffusione della resistenza, in particolar modo quando i microrganismi possiedono sia geni di resistenza ad essi che agli antimicrobici. Svolgono un ruolo determinante anche i fertilizzanti azotati comunemente utilizzati in agricoltura. Microrganismi resistenti sono stati isolati anche dai sistemi pre- e post-trattamento dei sistemi fognari.
- In agricoltura, acquisizione, persistenza e trasmissione di microrganismi resistenti sono fortemente influenzate dall'impossibilità di accedere ad acque microbiologicamente «sicure», dalla tipologia di rete fognaria, dalle sostanze impiegate nelle coltivazioni.

COME DOVREBBERO ESSERE USATI GLI ANTIMICROBICI PER PRESERVARE LA LORO EFFICACIA E RALLENTARE L'INSORGENZA DI FENOMENI DI RESISTENZA NELL'UOMO E NEGLI ANIMALI?

Strategie da mettere in atto:

- Monitorare l'impiego di antimicrobici limitandone l'uso sia in medicina umana che veterinaria al fine di ridurre la pressione selettiva da essi esercitata.
- Sviluppare nuovi sistemi diagnostici, implementare la ricerca di nuovi farmaci



Dati Aifa

Fonte 4

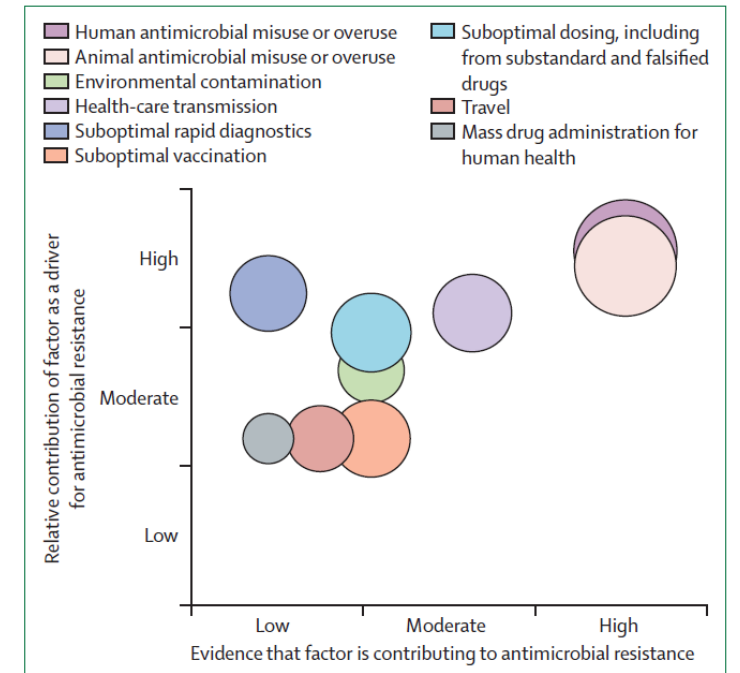


Figure 3: Role of modifiable drivers for antimicrobial resistance: a conceptual framework

Fonte 2

IN SINTESI:

- Il fenomeno della resistenza ai farmaci antimicrobici rischia di vanificare i progressi raggiunti in Medicina e rappresenta una grave minaccia per la salute pubblica.
- E' fondamentale comprendere in che modo le resistenze emergono e si trasmettono
- Anche se la resistenza è un fenomeno naturale, l'eccessivo impiego di antimicrobici in Medicina umana, veterinaria e in agricoltura ha contribuito a favorirne la diffusione.
- La trasmissione delle resistenze agli antimicrobici è influenzata da numerosi fattori quali: servizi igienico-sanitari, disponibilità di acqua potabile, eccessivo uso di antimicrobici, viaggi e migrazioni.
- Le strategie per ridurre la resistenza non possono prescindere da una riduzione della pressione selettiva attraverso un minor uso di antimicrobici.
- E' essenziale: monitorare il fenomeno, mettere a punto nuovi sistemi diagnostici, implementare lo sviluppo di nuove molecole ad attività antimicrobica.

FONTI E RIFERIMENTI:

Fonte 1 . Microbiologia di D.R. Wessner, C. Dupont, T.C. Charles

Fonte 2. Alison H Holmes, Luke S P Moore, Arnfinn Sundsfjord, Martin Steinbakk, Sadie Regmi, Abhilasha Karkey, Philippe J Guerin, Laura J V Piddock. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. 2016. *The Lancet*; 387:176-187.

Fonte 3. <https://followtheoutbreak.files.wordpress.com/2013/10/science.jpg>

Fonte 4. Dati Aifa in “L’uso degli antibiotici in Italia. Rapporto nazionale 2018”

Fonte 5. Hafizah Y Chenia, Anelet Jacobos. Antimicrobial resistance, heavy metal resistance and integrin content in bacteria isolated from a South Africa tilapia aquaculture system. 2017. *Diseases of aquatic organisms*; 126: 199-209.