

ANTIBIOTICORESISTENZA

L'antibioticoresistenza è un

fenomeno biologico naturale

che si verifica per l'emergenza e la propagazione di fattori di resistenza batterica agli antibiotici

ed è innescata ed amplificata

dalla pressione selettiva esercitata sulle popolazioni microbiche attraverso l'uso di questi farmaci .

L'utilizzazione inadeguata di antimicrobici terapeutici in medicina umana e veterinaria, l'utilizzazione di antimicrobici a fini non terapeutici e l'inquinamento ambientale da antimicrobici **accelerano** la comparsa nonché la propagazione di microorganismi resistenti comportando gravi conseguenze

ANTIBIOTICORESISTENZA

E' la capacità dei batteri di essere o divenire resistenti nei confronti dell'azione degli antibiotici

E' una proprietà geneticamente trasmissibile del microrganismo

Può essere naturale (intrinseca o innata) oppure acquisita

ANTIBIOTICORESISTENZA NATURALE

E' una resistenza di tipo costitutivo.

Batteri privi dei bersagli cellulari su cui agisce l'antibiotico.

es. Gram positivi non hanno una membrana esterna: le colistine, poiché agiscono sulla membrana, non hanno azione su queste famiglie batteriche;

es. Micoplasmata sono resistenti ai B-lattamici, perché questi agiscono sulla parete cellulare

E' presente in tutti i ceppi appartenenti alla stessa specie indipendentemente dal distretto corporeo, dall'habitat e dall'area geografica di isolamento

E' stata dimostrata già in era pre-antibiotica

ANTIBIOTICORESISTENZA ACQUISITA

E' una resistenza acquisita su base genetica

Meccanismi:

a) CROMOSOMIALE a trasmissione verticale

Costituisce il 10-15% di tutte le resistenze

Si realizza tramite un'alterazione mutazionale spontanea dell'informazione genetica

Può essere indotta anche da agenti mutageni

Indipendente dall'utilizzo di antibiotico.

Fa parte dei normali meccanismi di evoluzione dei batteri

Antibiotico ha ruolo rilevante nel selezionare mutanti resistenti

- **PRESSIONE SELETTIVA**

b) EXTRACROMOSOMIALE a trasmissione orizzontale

- acquisizione di materiale genetico trasferibile

ANTIBIOTICORESISTENZA EXTRACROMOSOMICA

Costituisce il 90% di tutte le resistenze - alta frequenza di insorgenza

Si origina per acquisizione di nuova informazione genetica che deriva da altri microrganismi e che penetra nella cellula mediante 3 meccanismi

1. **CONIUGAZIONE:** alcuni batteri Gram - hanno la capacità di unirsi ad altri Gram - e trasferire materiale genetico, attraverso una particolare struttura anatomica (sex pilus) posseduta dal batterio donatore. Viene trasmessa copia dei geni di resistenza mediata da plasmidi.

Meccanismo di semplice trasferimento di DNA: poco efficiente.

ANTIBIOTICORESISTENZA EXTRACROMOSOMICA

2. TRASDUZIONE - trasferimento genetico mediato dai batteriofagi

a) Raro: un batteriofago infetta un batterio, ne causa la frammentazione del DNA; uno dei frammenti può accidentalmente venire inglobato nel DNA fagico ed essere trasferito in un'altra cellula batterica

b) CICLO LISOGENO: il fago integra il DNA nel cromosoma della cellula batterica ospite; questa si replica e replica anche il fago, che può rimanere silente anche per lungo tempo.

Quando il fago si distacca dal DNA batterico, può dare origine a degli "errori" e trasportare in una nuova cellula batterica caratteristiche della precedente cellula ospite.

ANTIBIOTICORESISTENZA EXTRACROMOSOMICA

3. TRASFORMAZIONE: trasferimento di materiale genetico per mezzo di DNA extracromosomiale libero
Uccisione di una cellula batterica non ne distrugge necessariamente il materiale genetico: quando i batteri si lisano spesso rilasciano il loro DNA attivo; la cellula ricevente adsorbe sulla sua superficie porzioni del DNA libero che viene incorporato nel cromosoma.

Può avvenire soltanto tra batteri appartenenti allo ceppo batterico della cellula ospite.

TRANSPOSONI

TRANSPOSONI: piccole porzioni di sequenze di DNA che hanno la capacità di ricombinarsi nel cromosoma, possono passare da un plasmide ad un altro, da un plasmide ad un cromosoma e viceversa; generalmente veicolano geni che possono codificare importanti funzioni, quali l'antibioticoresistenza, insensibilità a metalli pesanti o la produzione di esotossine

INTEGRONI: sistema dei batteri di integrare nel proprio DNA dei geni esterni; sono fissi e non mobili

MECCANISMI DI RESISTENZA

I principali meccanismi di resistenza ai farmaci antibatterici sono:

1. Alterazione ed interferenza nel trasporto del farmaco
2. Attivazione di pompe di efflusso
3. Modificazione del sito bersaglio dell'antibiotico
4. Distruzione o inattivazione del farmaco
5. Modulazione dell'espressione genica per produrre un maggior numero di siti bersaglio (competizione con il substrato)

1. Alterazione ed interferenza nel trasporto del farmaco

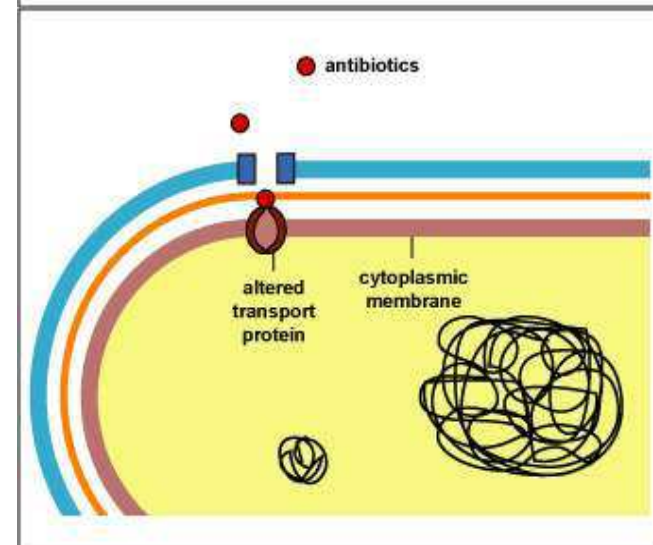
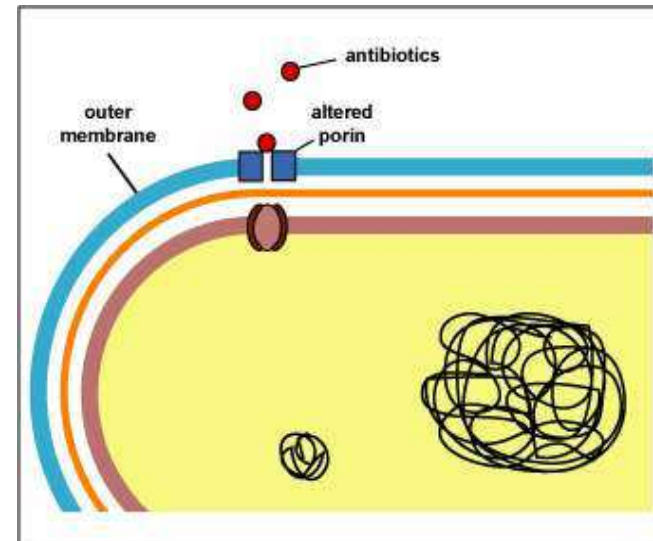
ALTERAZIONI PORINE.

Modificazioni nelle proteine che formano le pareti dei pori possono alterare le dimensioni e la carica dei canali e provocare l'esclusione dell'antibiotico

ALTERAZIONE PROTEINE DI TRASPORTO. Alterato trasporto attraverso la membrana cellulare

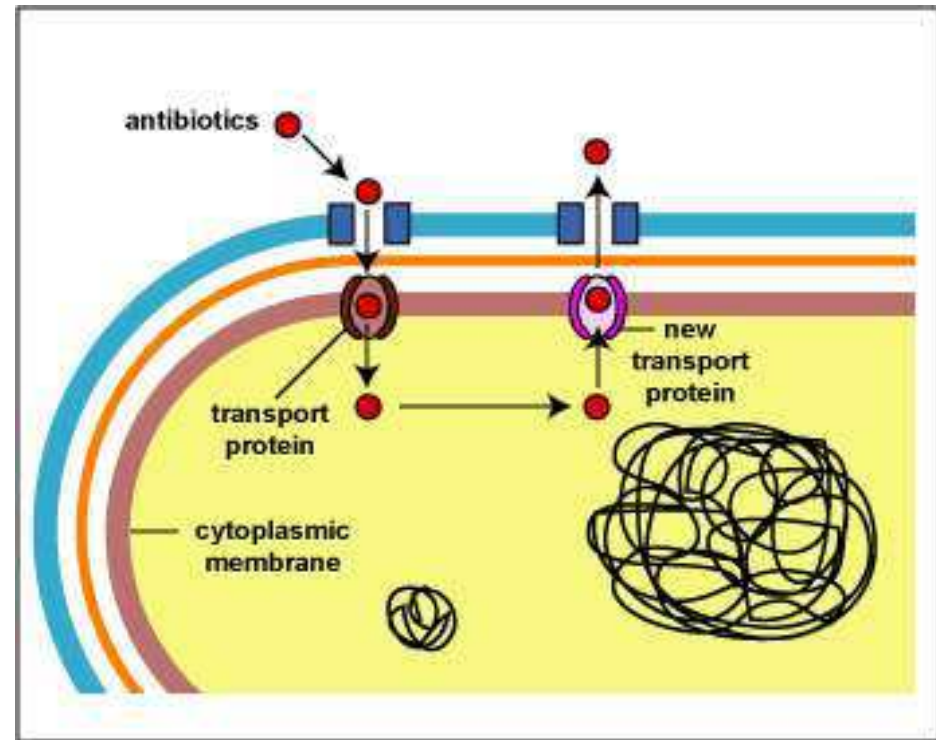
Meccanismo di resistenza contro:

Beta lattamici, Bacitracina, Amminoglicosidi, Chinoloni, Rifampicina, Antimetaboliti



2. Attivazione di pompe di efflusso

Pompe di efflusso che eliminano il farmaco espellendolo attivamente dalla Cellula.
Gli antibiotici non riescono a raggiungere concentrazioni tali da inibire sintesi proteica



Meccanismo di resistenza contro:
Tetraciline, Fluorochinoloni.

3. Modificazione del sito bersaglio dell'antibiotico

Meccanismo di resistenza contro:

Beta lattamici
(alterate PBP)

Vancomicina

(sostituzione nel peptidoglicano del terminale del pentapeptide da D-alanina in D-lattato o D-serina)

Amminoglicosidi

(mutazione del sito legante il ribosoma)

Tetracicline

(produzione di proteine simili al fattore di allungamento che protegge il ribosoma 30S)

Macrolidi

(metilazione dell'RNA ribosomiale 23S che impedisce il legame dell'antibiotico)

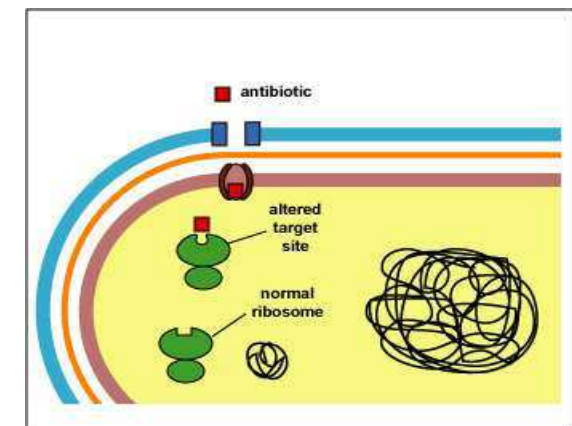
Chinoloni

(alterazione delle subunità alfa della DNA girasi)

Rifampicina

(modificazione della subunità beta dell'RNA polimerasi)

Sulfamidici (ridotta affinità di idrofolato riduttasi)



4. Distruzione o inattivazione del farmaco

Produzione intra ed extra cellulare di enzimi inattivanti

Meccanismo di resistenza contro:

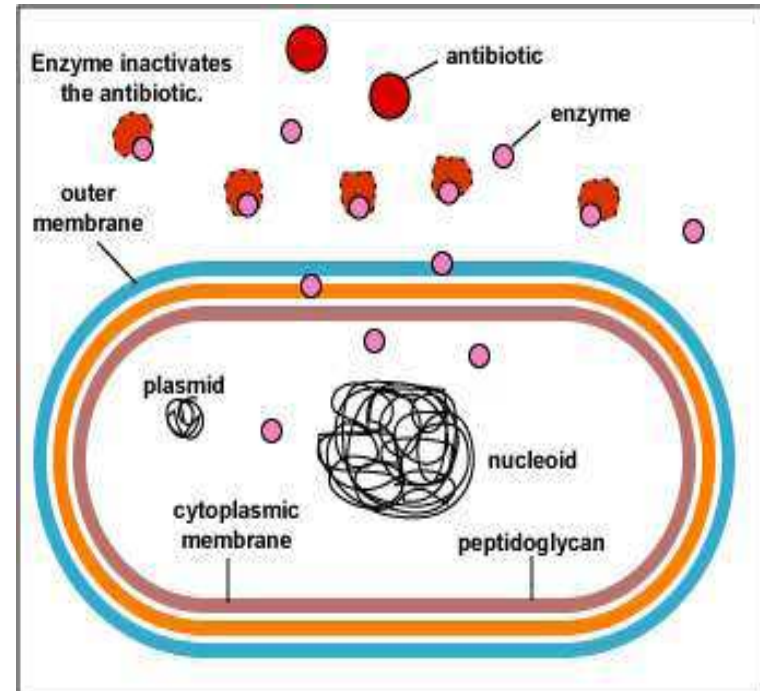
Beta lattamici (beta lattamasi)

Amminoglicosidi (fosforilazione, adenilazione e acetilazione della molecola)

Cloramfenicolo (acetilazione)

Macrolidi (distruzione dell'anello lattonico da parte di una eritromicina esterasi)

Sulfamidici (produzione di timidina come antagonista)



5. Modulazione dell'espressione genica per produrre un maggior numero di siti bersaglio (competizione con il substrato)

Producendo maggiori quantità di bersaglio (Es: enzima) la concentrazione di farmaco non riesce più ad essere attiva.

