

LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

E' un fenomeno perfettamente naturale che un organismo vivente sviluppi metodi di sopravvivenza all'interno di un ambiente ostile

Antibiotico-resistenza di origine non genetica

❑ Alcuni antibiotici sono attivi quando il germe si moltiplica

→ Mycobatteri non si moltiplicano

❑ Alcuni antibiotici sono attivi verso la parete batterica

→ Alcuni batteri possono perdere la parete batterica (forme L)

Antibiotico-resistenza di origine genetica

❓ Un batterio diventa antibiotico-resistente perché:

❓ produce enzimi capaci di inattivare l'antibiotico

penicillinasi-penicillina

❓ l'antibiotico non entra dentro la cellula

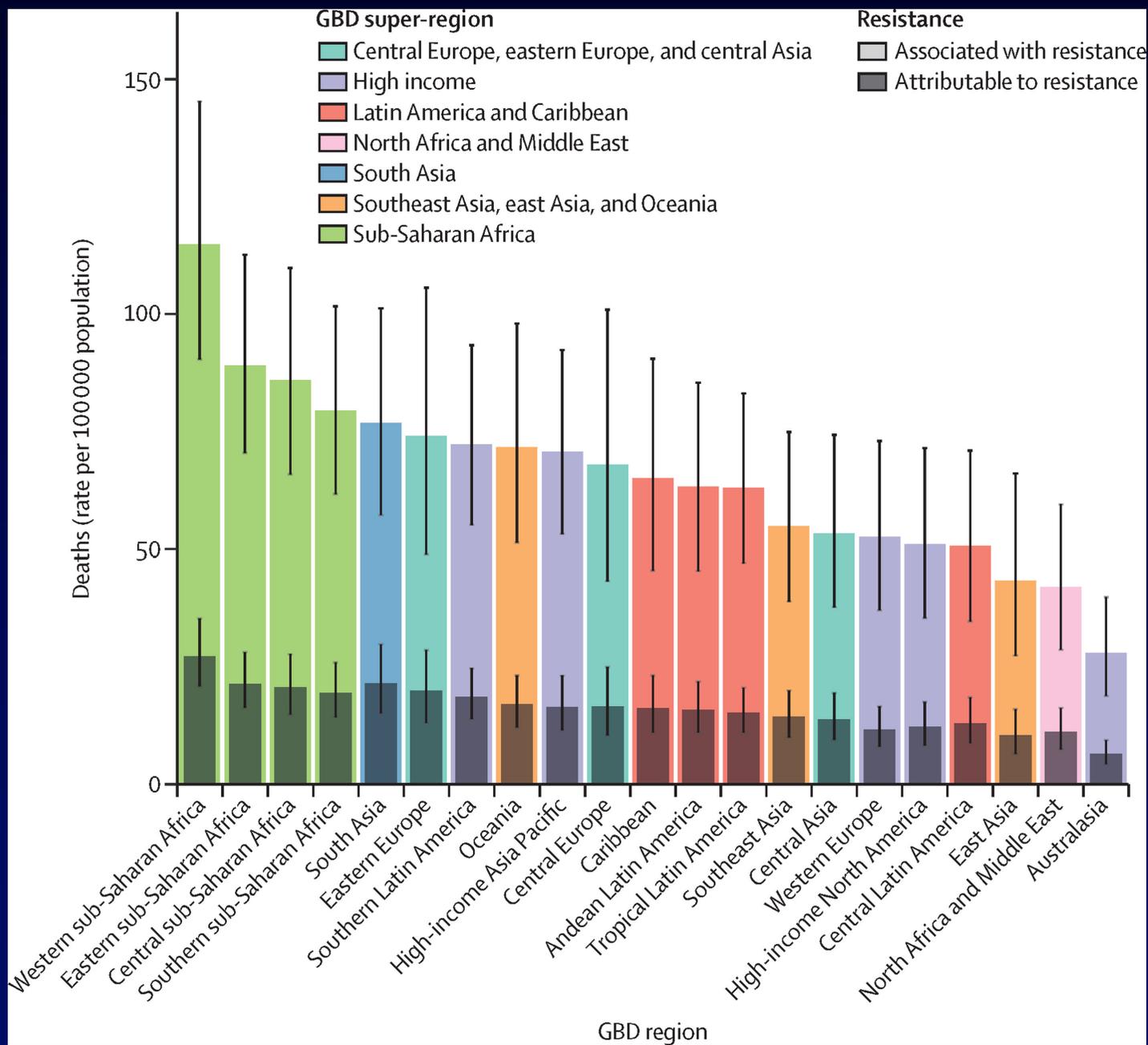
alterazione delle porine

alterazione di proteine carrier

❓ altera i siti recettoriali dell'antibiotico

alterazione dei ribosomi-macrolidi

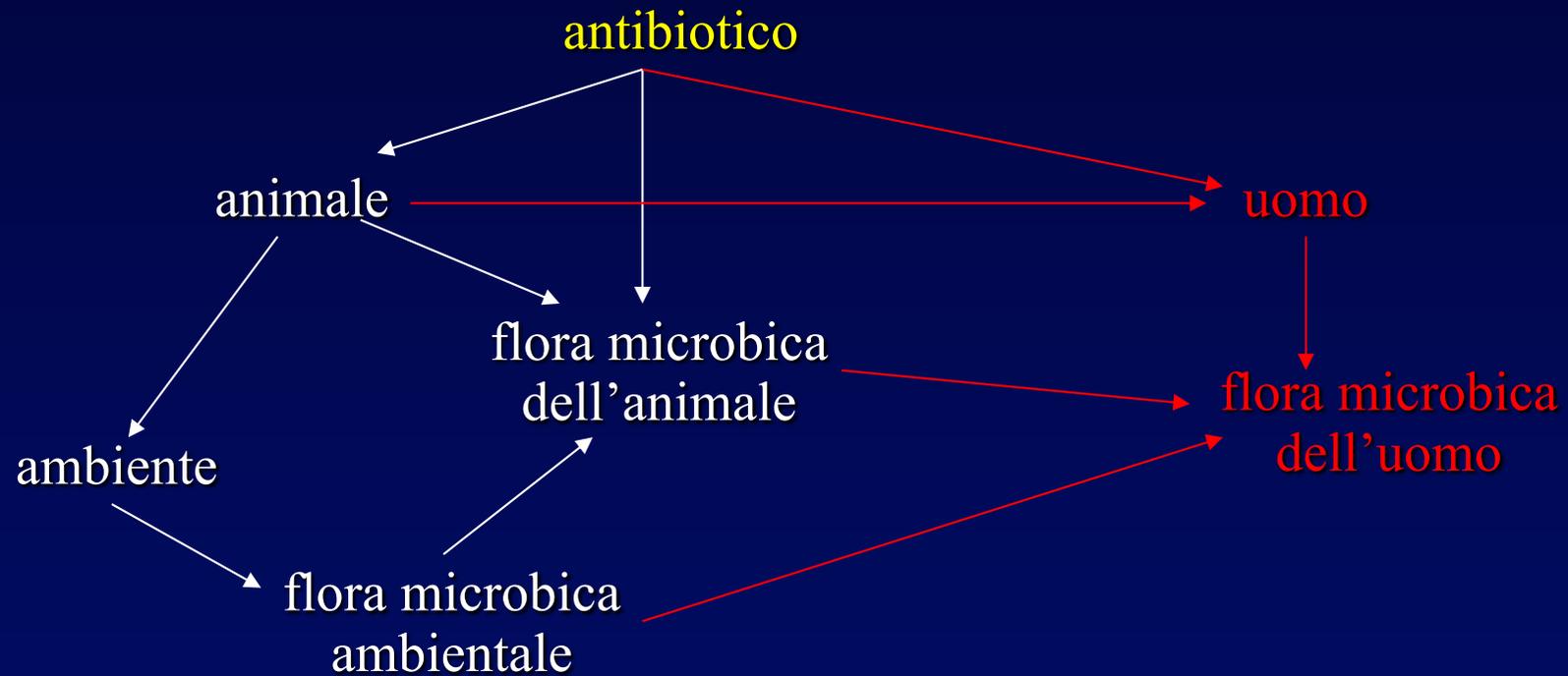
produzione di peptidi ai quali la
vancomicina non si fissa in modo stabile



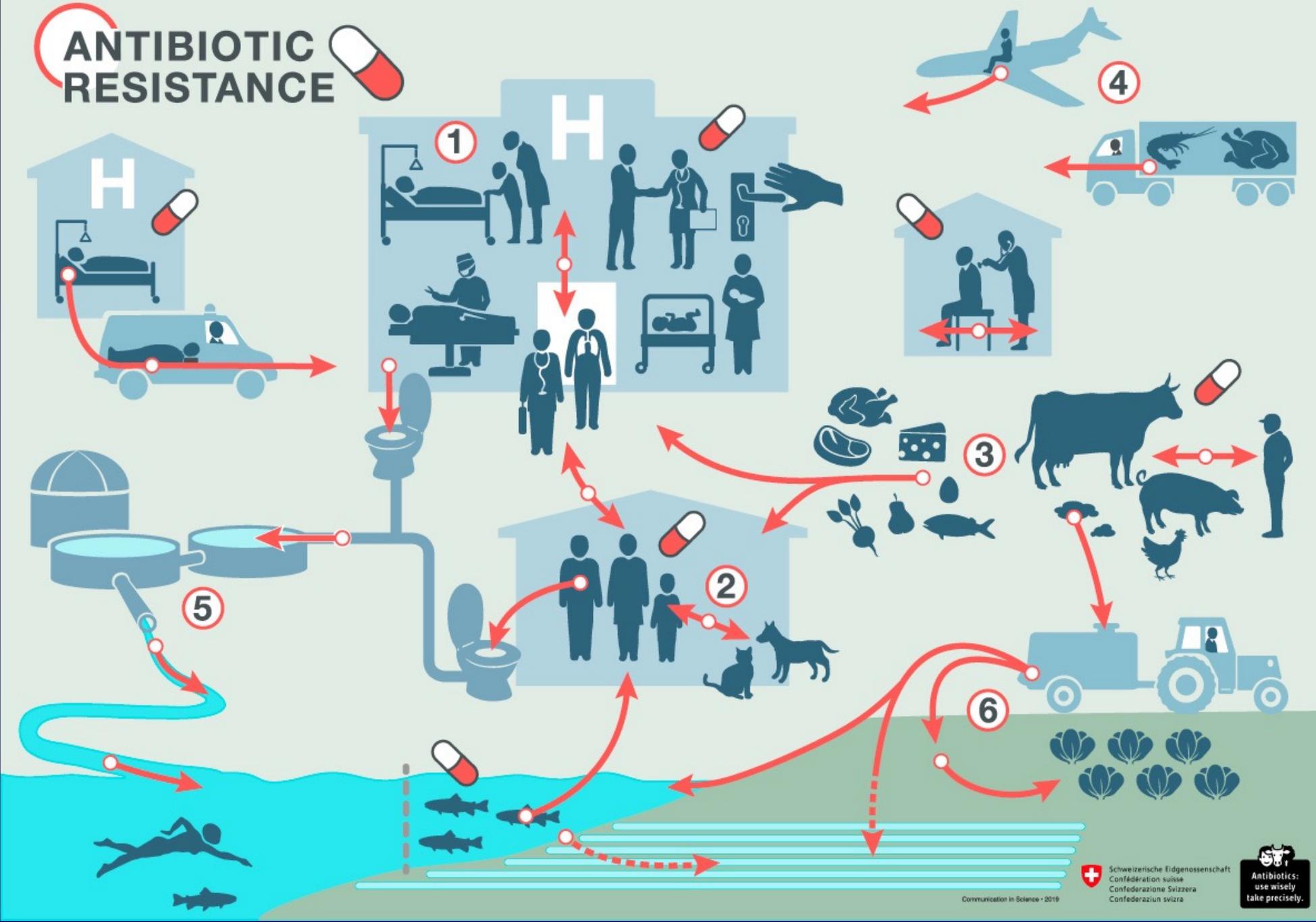
The Lancet
 Volume 399, Issue 10325,
 12–18 February 2022, Pages 629-655

All-age rate of deaths attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by GBD region, 2019

Utilizzo degli antibiotici nell'animale e nell'uomo



ANTIBIOTIC RESISTANCE



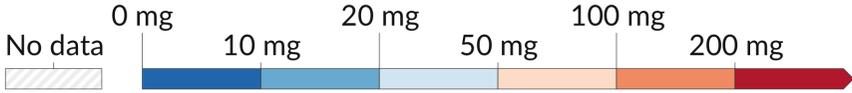
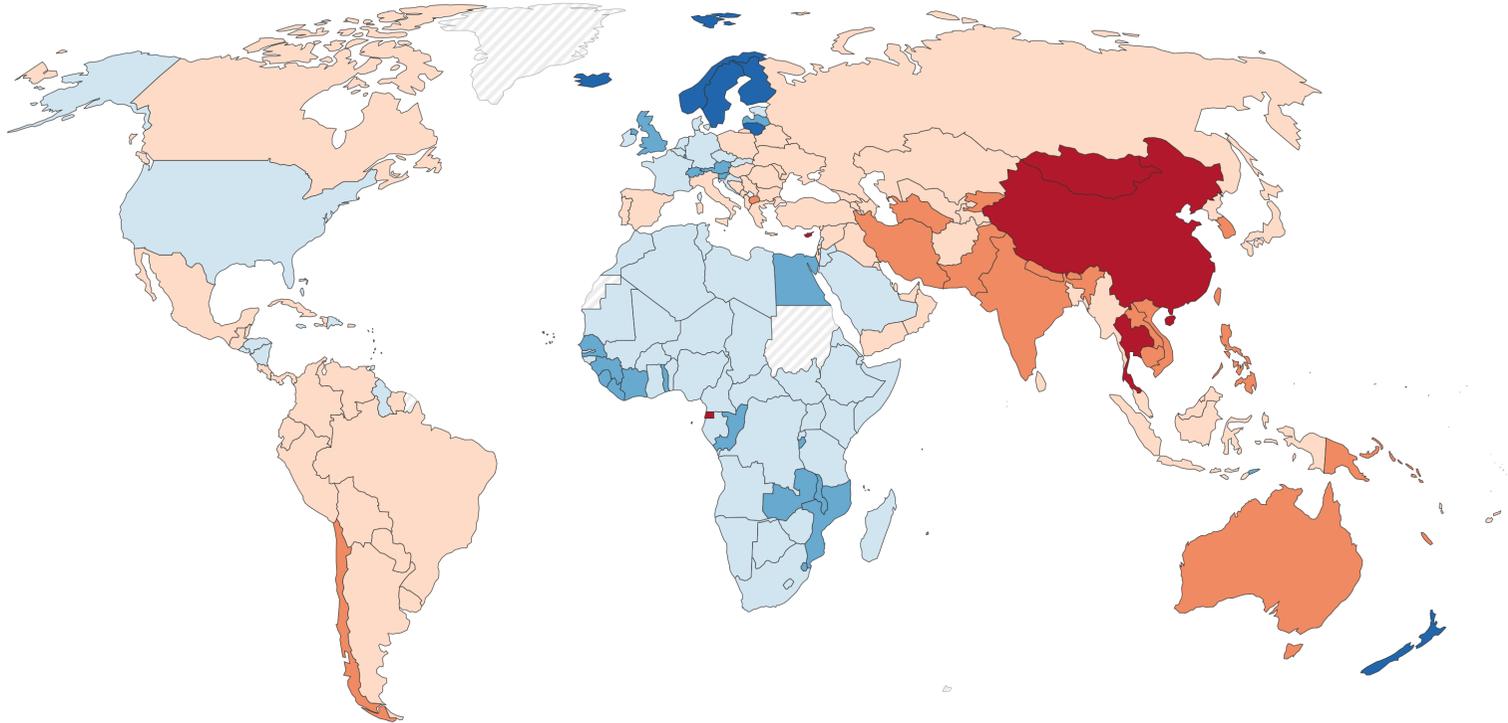
Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Antibiotics:
use wisely
take precisely.

Antibiotic usage in livestock per kilogram of meat, 2020



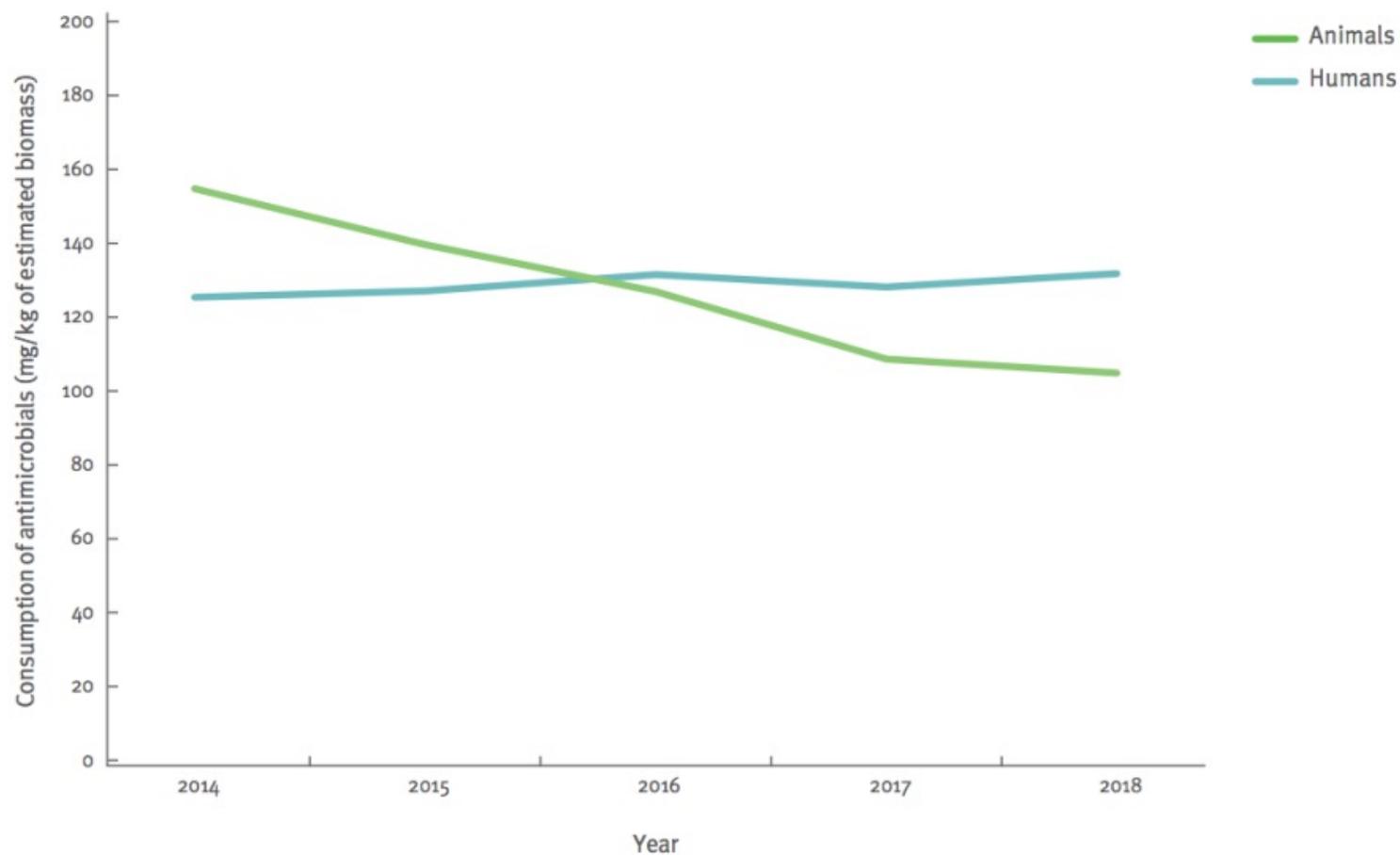
Milligrams of antibiotic use per kilogram of livestock. This is adjusted for differences in livestock numbers and species by standardizing to a population-corrected unit (PCU).



Data source: Mulchandani et al. (2023)

OurWorldinData.org/antibiotics | CC BY

Figure III: Population-weighted mean of the total consumption of antimicrobials in humans^(a) and food-producing animals^(b) in 27 EU/EEA countries^(c) for which data were available for both humans and food-producing animals, for 2014–2018

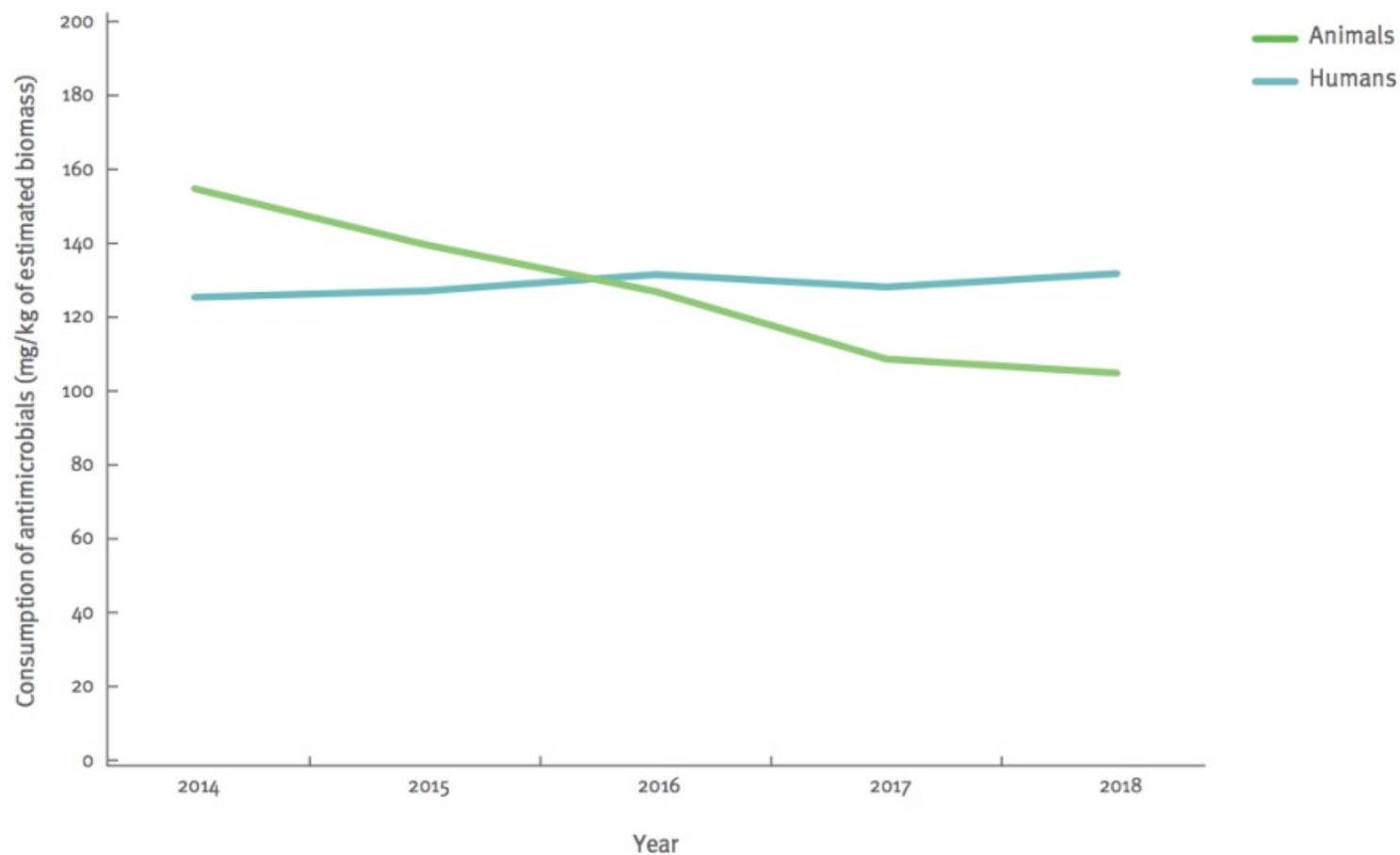


(a) For humans: ATC J01 Antibacterials for systemic use.

(b) For food-producing animals: ATCvet QA07AA, QA07AB, QG01AA, QG01AE, QG01BA, QG01BE, QG51AA, QG51AG, QJ01, QJ51, QP51AG

(c) AT, BE, BG, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK.

Figure III: Population-weighted mean of the total consumption of antimicrobials in humans^(a) and food-producing animals^(b) in 27 EU/EEA countries^(c) for which data were available for both humans and food-producing animals, for 2014–2018



(a) For humans: ATC J01 Antibacterials for systemic use.

(b) For food-producing animals: ATCvet QA07AA, QA07AB, QG01AA, QG01AE, QG01BA, QG01BE, QG51AA, QG51AG, QJ01, QJ51, QP51AG

(c) AT, BE, BG, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK.



2003

- Regolamento 1831/2003 che vieta dal 2006 l'impiego di antibiotici a scopo auxinico.

2018

- Regolamento 2019/6 che stabilisce norme in materia di impiego dei medicinali veterinari.

2024

- Regolamento 1973/2024 che elenca i casi di impiego condizionato degli antimicrobici e richiede l'esecuzione di antibiogrammi prima del trattamento.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per sostenere il controllo della diffusione della resistenza ha classificato gli antibiotici in quattro categorie:

Categoria A **Evitare**

- gli antibiotici appartenenti a questa categoria non sono autorizzati come medicinali veterinari nell'UE
- non dovrebbero essere utilizzati negli animali destinati alla produzione di alimenti
- possono essere somministrati agli animali da compagnia in circostanze eccezionali

Categoria B **Limitare**

- gli antibiotici in questa categoria sono di fondamentale importanza in medicina umana e il loro uso negli animali dovrebbe essere limitato per attenuare il rischio per la salute pubblica
- dovrebbero essere considerati solo in assenza di antibiotici delle categorie C o D clinicamente efficaci
- il loro uso dovrebbe essere basato su test di sensibilità antimicrobica, ove possibile

Categoria C **Attenzione**

- per gli antibiotici in questa categoria esistono alternative in medicina umana
- per alcune indicazioni veterinarie non esistono alternative appartenenti alla categoria D
- dovrebbero essere considerati solo in assenza di antibiotici della categoria D clinicamente efficaci

Categoria D **Prudenza**

- dovrebbero essere utilizzati come trattamenti di prima linea, ove possibile
- come sempre, dovrebbero essere usati con prudenza, solo se necessario

Questa categorizzazione si applica in tutti gli Stati dell'Unione Europea dal 9 febbraio 2023 seguendo il Regolamento UE 2022/1255.

Come fa il batterio ad acquisire resistenza ?

- ❑ Trasferimento verticale

- ❑ Mutazione

 - ❑ *Staph. aureus* modifica i recettori per la rifampicina

- ❑ Trasferimento orizzontale di fattori resistenza

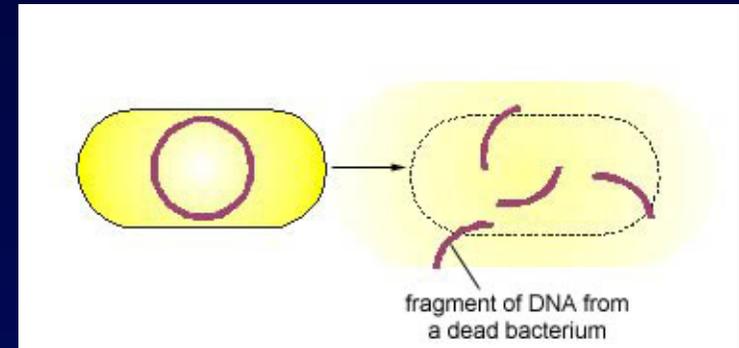
 - ❑ Trasformazione

 - ❑ Trasduzione

 - ❑ Coniugazione

Trasformazione

❓ Trasferimento di informazioni genetiche a mezzo di DNA extracellulare spesso originato da cellule lisate



❓ Il DNA deve possedere un elevato grado di omologia con quello della cellula ricevente

❓ *Neisseria gonorrhoeae* e Pneumococchi diventano penicillino-resistenti

Trasduzione generalizzata

❑ Trasferimento genetico mediato da batteriofagi

❑ Il batteriofago replica e distrugge il batterio

→ Ciclo litico

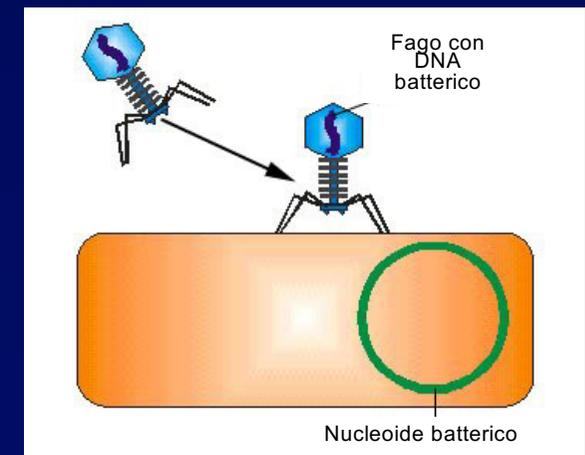
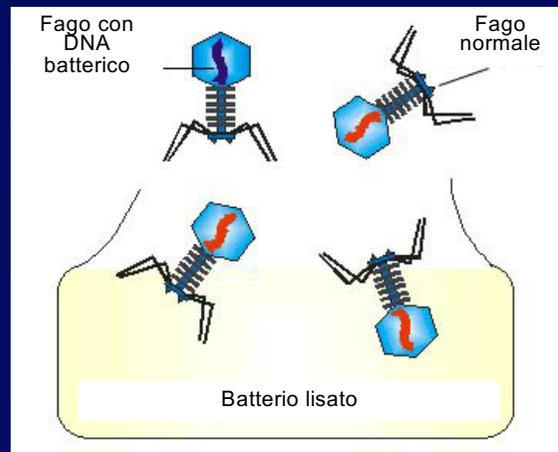
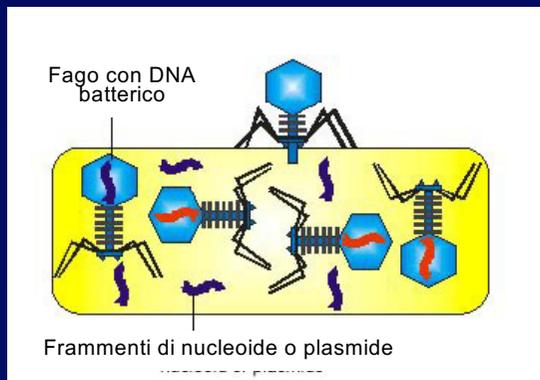
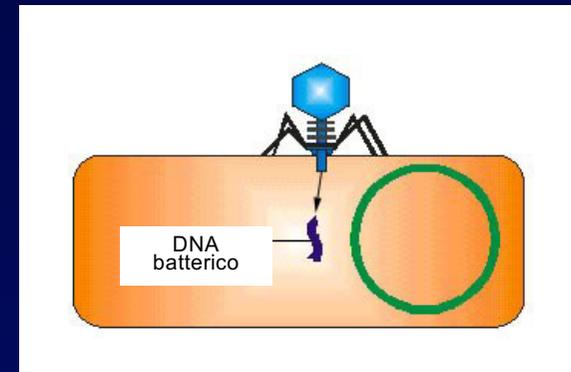
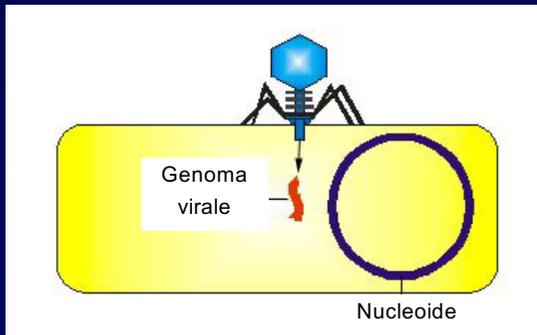
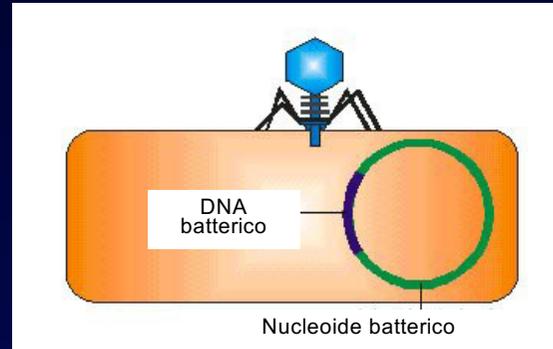
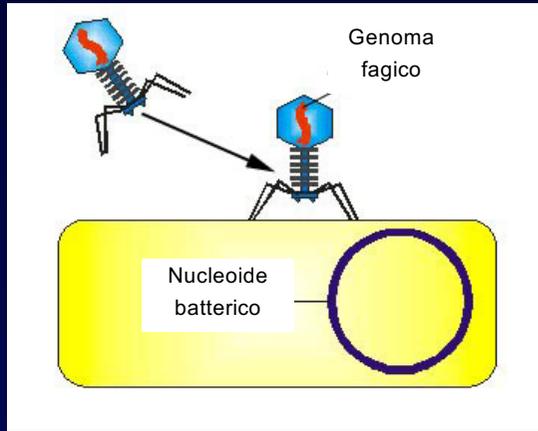
❑ Il batteriofago (**Fago temperato**) integra il proprio genoma (**Profago**) nel genoma batterico

→ Ciclo lisogeno

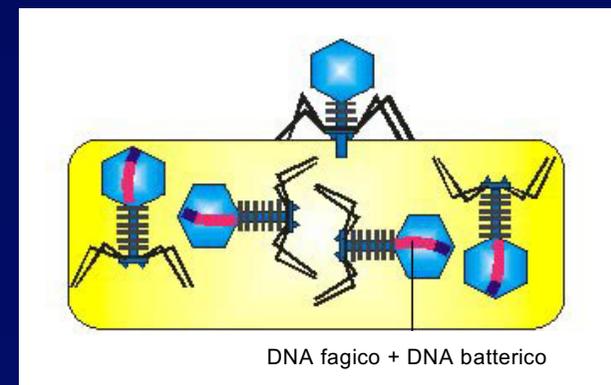
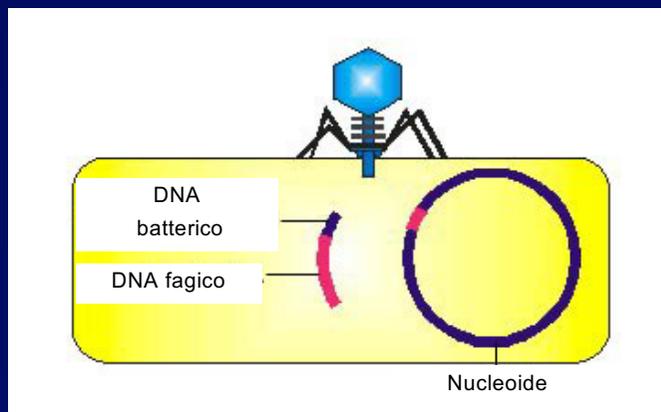
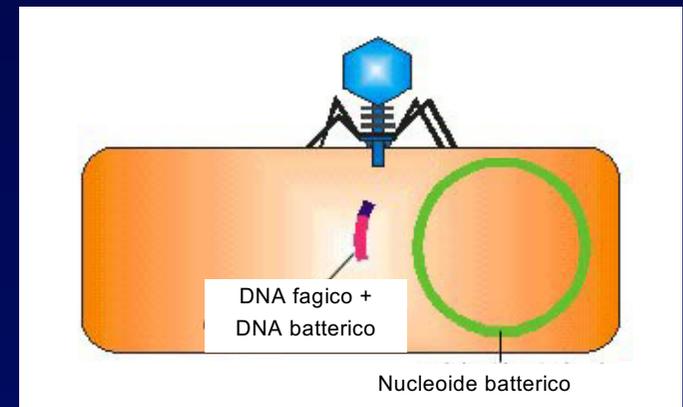
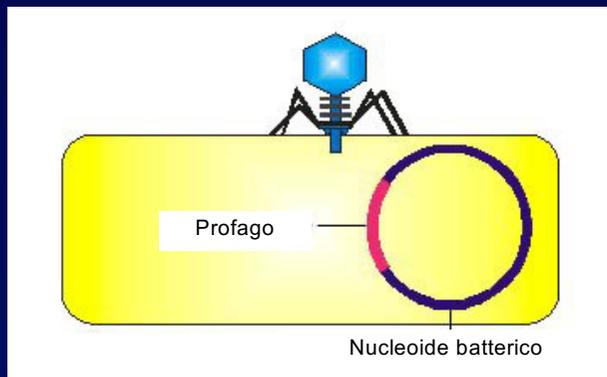
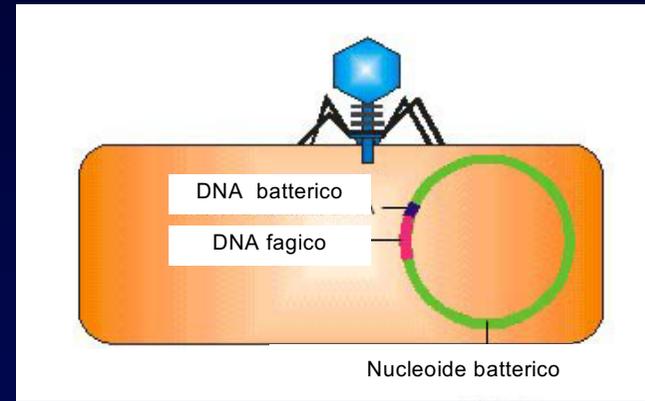
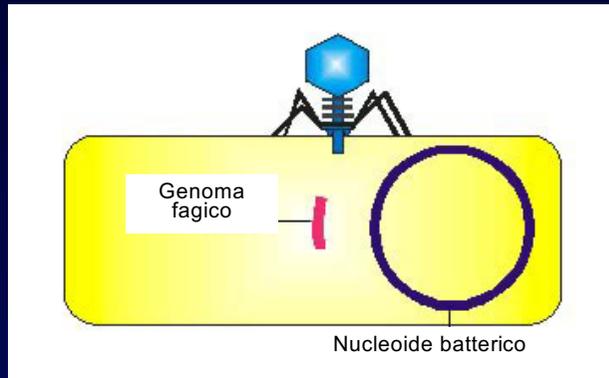
❑ Il **Profago** può staccarsi dal genoma batterico, replicarsi e dare origine ad un **ciclo litico**

❑ *St. aureus* diventa penicillino-resistente

Trasduzione generalizzata



Trasduzione specializzata



Coniugazione

☐ Trasferimento di informazioni genetiche a mezzo del **Sex Pilus**

☐ E' tipico dei **GRAM-**

☐ Frequentemente vengono trasferiti **plasmidi**

☐ **Plasmidi:**

☐ elementi genetici extracromosomici,

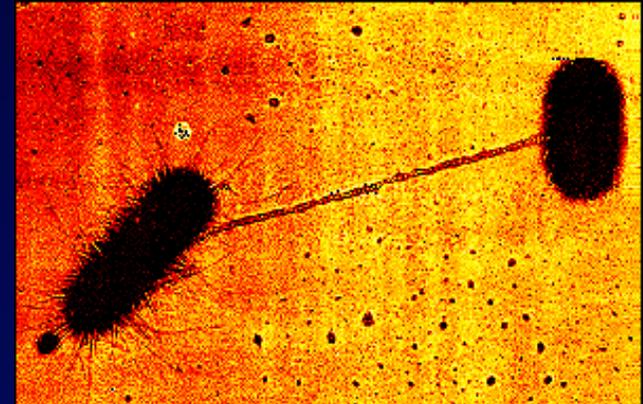
☐ circolari a doppio filamento, 1000 kpb

☐ possono replicarsi autonomamente

☐ possono codificare per fattore **F (Sex Pilus)**

☐ possono codificare per fattore **R (antibiotico-resistenza)**

☐ possono integrarsi nel cromosoma (**episoma**)



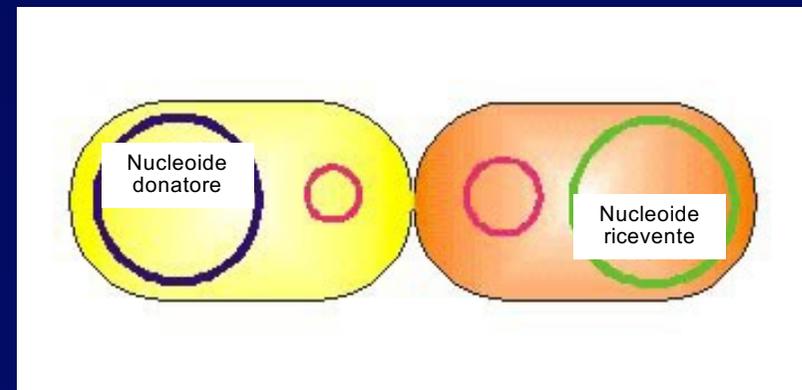
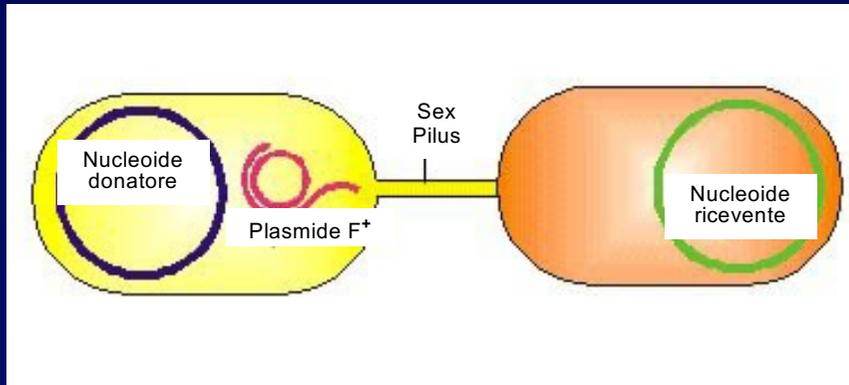
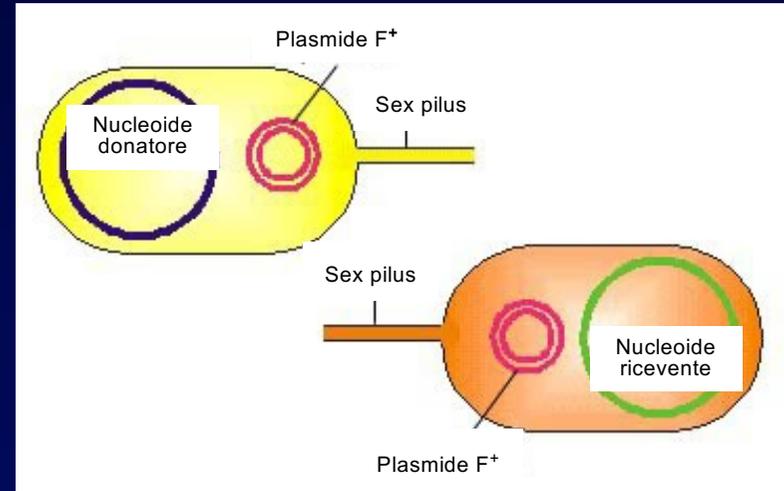
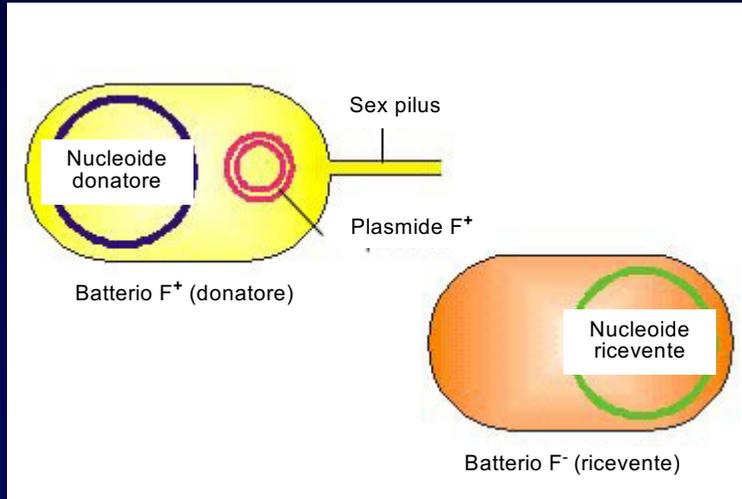
F⁺

F⁻

☐ La resistenza mediata dalla coniugazione è' tipica dei **GRAM-**

☐ I plasmidi R sono presenti anche nei **GRAM+** (Vancomicina)

Donatore F⁺



Donatore Hfr

