

**Webinar  
gratuito**

## **ANTIMICROBICO-RESISTENZA: CURE E AMBIENTE Edizione 2020**

### **Antibiotico-resistenza: temi speciali**

**9 giugno 2020  
ore 14:30 - 18:00**

15.50 Antibiotico - resistenza: uno sguardo d'insieme, Gianni Tamino



Regione Toscana



**La biologia può fornire alcune chiavi di interpretazione del fenomeno “antibioticoresistenza”**  
**(biologia = fenomeno complesso)**

Nei sistemi complessi non si applica il metodo riduzionista, le proprietà emergono dalle relazioni e le previsioni sono soggette ad incertezza.  
Le proprietà dell'insieme non corrispondono alla somma delle proprietà delle parti, ma sono il risultato delle relazioni tra i componenti del sistema

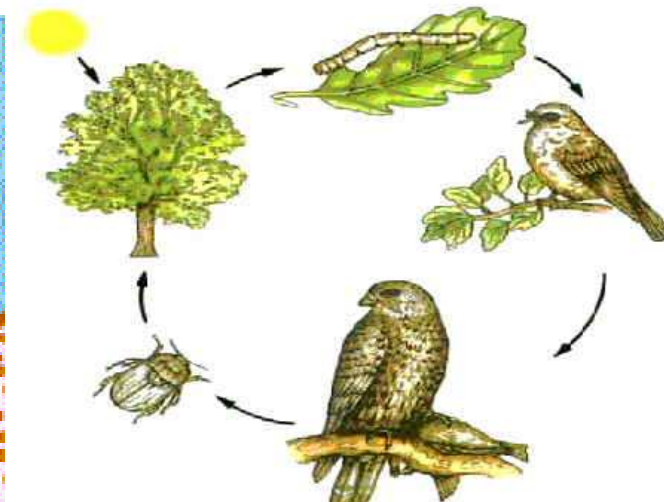
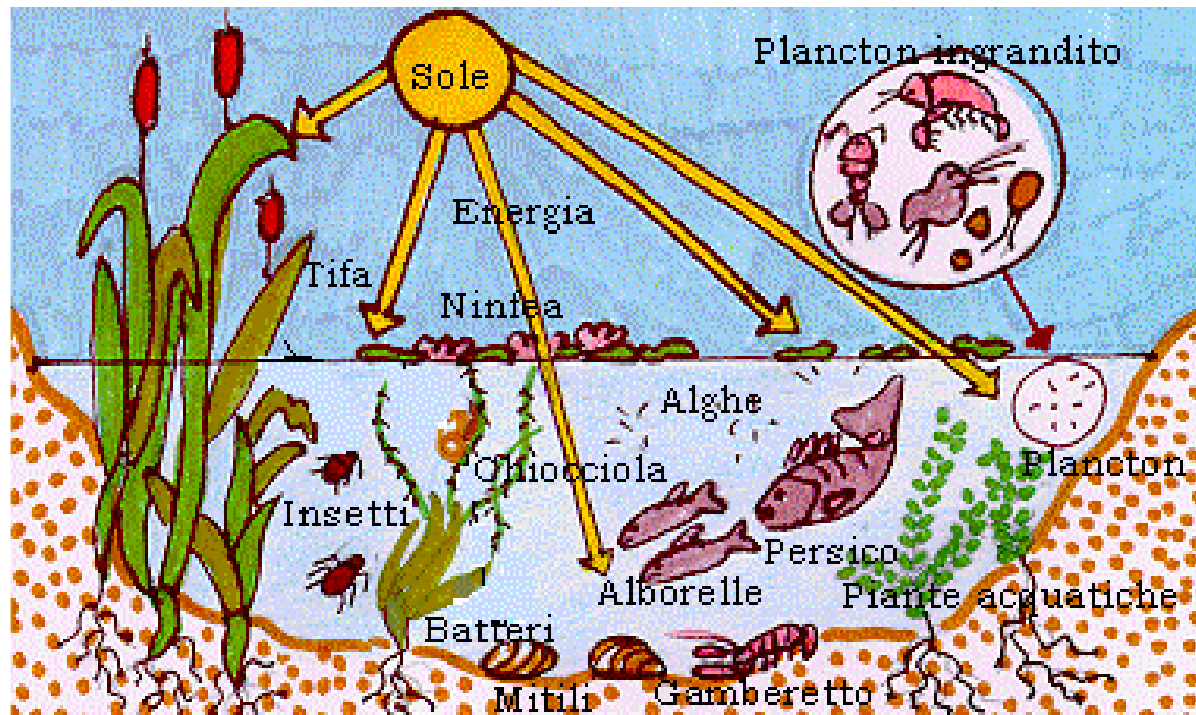
**In particolare è opportuno considerare:**

**L'ecologia**, in particolare quella microbica

**Il trasferimento genico** a livello batterico

**L'evoluzione dei microbi** e dei loro ambienti

# Esempio di ECOSISTEMA (e ruolo della biodiversità)



*La **biodiversità** riveste un fondamentale ruolo ecologico, garantendo la conservazione della capacità di autoregolazione degli ecosistemi.*

## Nicchia ecologica

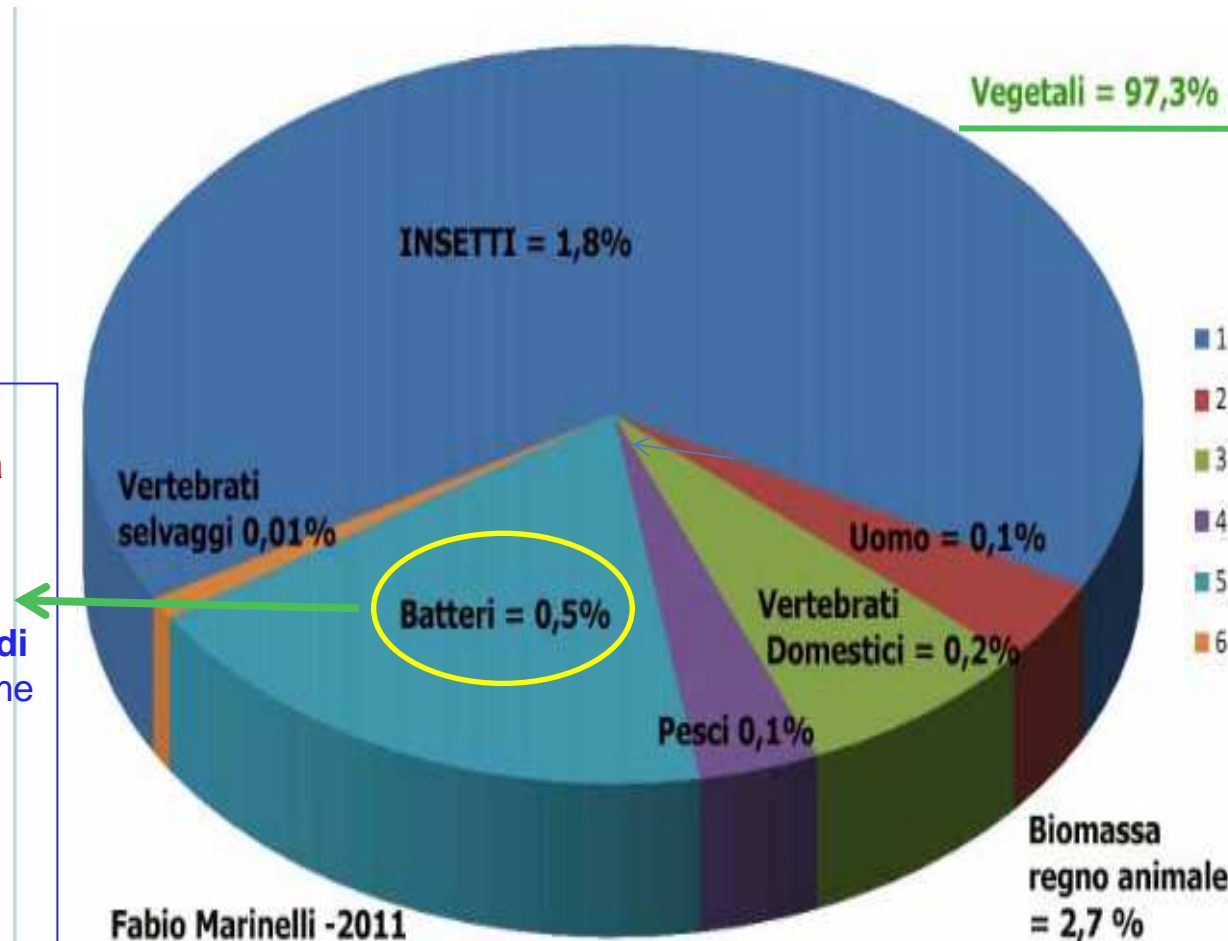
**Risorse biotiche ed abiotiche utilizzate da parte di una specie nel suo ambiente.**

**Due specie in un ecosistema non possono occupare la stessa nicchia ecologica**

**In pratica è lo specifico ruolo svolto dalla specie.**

Il termine **biodiversità** indica l'insieme di forme viventi e include le variazioni a tutti i livelli della materia vivente, dai geni ai biomi passando per gli individui, le popolazioni, le specie e gli ecosistemi

# BIODIVERSITA': DISTRIBUZIONE DELLA BIOMASSA TRA I DIVERSI ORGANISMI VIVENTI



Una simile biomassa (almeno 5 volte quella degli esseri umani), significa un numero elevatissimo di individui, (mille miliardi di specie, secondo stime recenti, ognuna con le sue diverse popolazioni), a vita molto breve e con processi evolutivi e adattativi molto veloci

In questo paragrafo non è riportata la biomassa dei seguenti organismi: il plancton, gli altri batteri e microrganismi marini (mono o pluricellulari), i crostacei e i vermi. La biomassa dei pesci varia da 0,2% a 0,1%, però ultimamente avrete visto che anche le dimensioni dei pesci nel piatto sono diminuite (non si lascia il tempo agli stessi di diventare adulti).

# Ecologia microbica

L'ecologia microbica è la scienza che studia come i microrganismi interagiscono tra loro, con l'ambiente e con gli ospiti.

Tali interazioni sono determinanti per la salute umana e animale, e possono essere esplorate:

A livello di singola specie (o sottospecie) batterica, al fine di comprendere i meccanismi di virulenza, persistenza, resistenza e patogenicità di interesse per la salute pubblica;

A livello di comunità microbica nella sua complessità di composizione, interazione e funzione.

Sono quindi argomenti dell'ecologia microbica:

la comprensione della **composizione tassonomica e genetica** e dell'attività delle comunità microbiche complesse umane, animali e alimentari, altrimenti noto come **studio del microbiota e del microbioma**, al fine di acquisire informazioni preziose sui complessi ecosistemi formati da queste comunità in risposta alla pressione selettiva dell'ambiente;

la comprensione dei fattori che determinano la **diversità dei microrganismi patogeni a trasmissione alimentare** e della dinamica della loro interazione con l'ambiente;

lo studio della risposta e dell'adattamento dei microrganismi patogeni a stimoli ambientali biotici e abiotici, **inclusi gli antibiotici e i biocidi.**

**studi ecologici delle malattie causate da batteri;**

**studi ecologici dell'impatto dei contaminanti (antibiotici, metalli pesanti, nanomateriali, etc.) sulle comunità microbiche residenti in matrici complesse (ambiente, animali e alimenti).** 5

Negli **ambienti naturali convivono molti tipi di microrganismi** che interagiscono strettamente tra di loro e con il microambiente che occupano, la loro **'micronicchia' ecologica**; il termine **'comunità microbica'** è stato adottato per definire questi gruppi di microrganismi, batteri, funghi, virus, alghe e protozoi, le loro funzioni e le loro interazioni.

**La diffusione, compresa la trasmissione dei patogeni, è legata al loro ambiente di**

**Ambienti:**

**vita**

**1)** L'ambiente più semplice, che è visto principalmente come mezzo di trasporto dei microrganismi, è **quello aereo**. L'aria è fonte di dispersione e trasporto di **'bioaereosol'**, ossia di gocce o particelle con diametro compreso tra 0,5 e 30 mm

**2) Nell'ambiente acquatico** si distinguono le acque dolci e marine, caratterizzate dal diverso contenuto in sali disciolti. In ambiente acquatico i microrganismi hanno numerose interazioni con gli organismi superiori. Nelle profondità marine si hanno inoltre ambienti, come le sorgenti geotermiche, dove si instaurano condizioni estreme di temperatura, pH, pressione.

**3) L'ambiente terrestre ( suolo)**. È questo l'ambiente senza dubbio più complesso per i microrganismi, in quanto la sua struttura e composizione può comportare notevolissime variazioni nel contenuto di nutrienti nell'ambito di pochi micrometri. I microrganismi, così come nei sedimenti acquatici, sono **particolarmente presenti in superficie e nello strato sottostante**, dove si trovano le radici delle piante con cui molti interagiscono. Molto abbondanti nel suolo sono i funghi, insieme a un gruppo di **batteri filamentosi, gli attinomiceti**. **Questi ultimi sono attivi nella formazione dell'humus e producono antibiotici e vitamine.**

**4) All'interno di altri organismi**: uno degli ambienti più colonizzati dai batteri è sicuramente il corpo degli animali, uomo compreso; si pensi al **ruolo e all'importanza del microbiota umano**. Il nostro corpo è pieno di microbi, migliaia di miliardi di batteri che contribuiscono alla sua salute e al suo funzionamento.



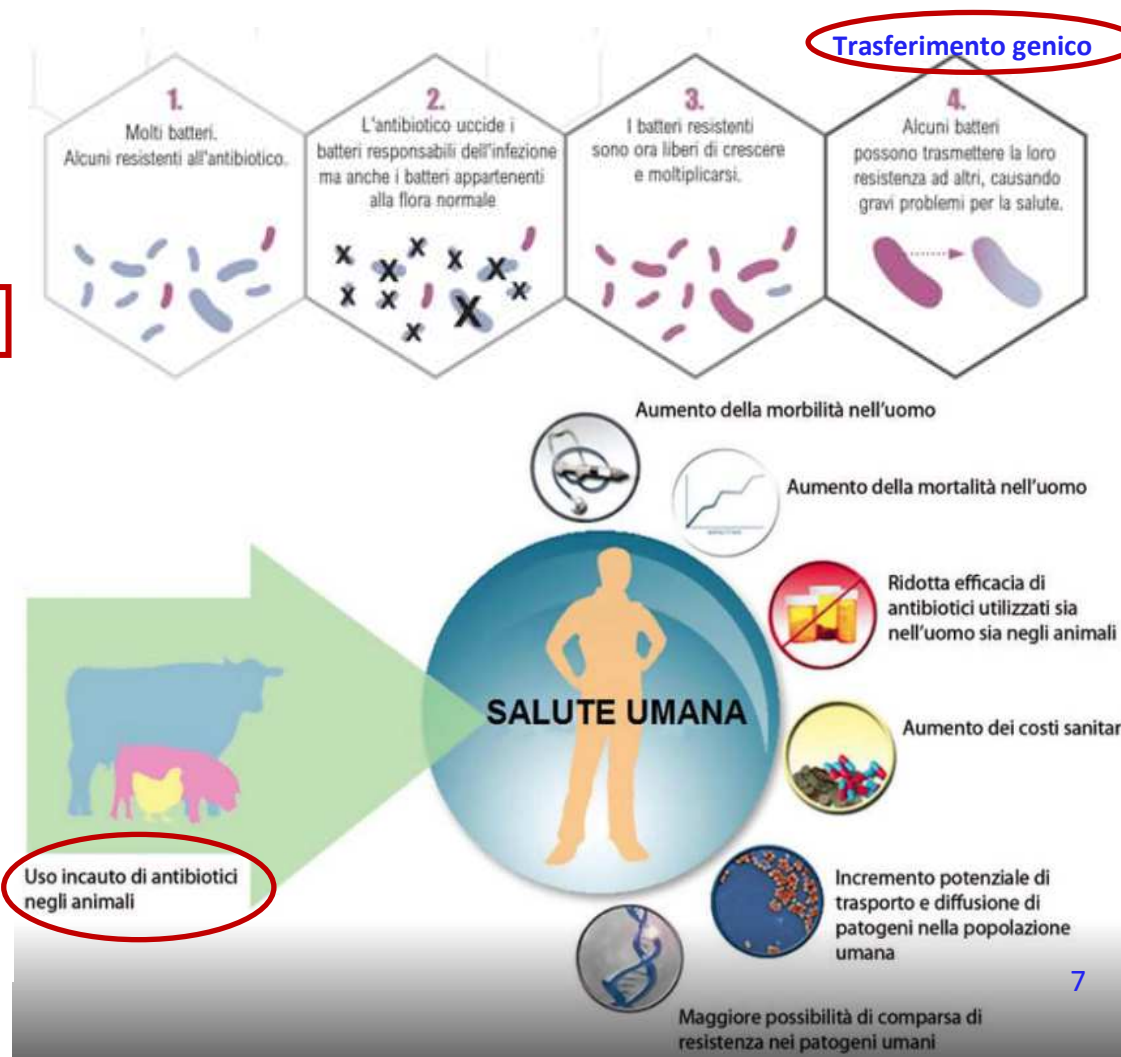
## Origine dell'antibioticoresistenza

L'utilizzo di **antibiotici**, come di qualunque altro fattore di contrasto a organismi viventi (ad esempio i pesticidi), determina la scomparsa di una buona parte degli organismi bersaglio, ma, **grazie alla biodiversità delle popolazioni naturali**, è molto probabile che qualche individuo risulti resistente. **Maggiore è l'uso dell'antibiotico, maggiore sarà il numero di batteri divenuti resistenti che si riprodurranno nel tempo.**

I primi dieci paesi Ue per consumo di antibiotici

Paese	Umani *	Animali *	Totale
Spagna	112,6	418,8	531,4
<b>Italia</b>	<b>166,9</b>	<b>359,9</b>	<b>526,8</b>
Cipro	124,7	391,5	516,2
Portogallo	116,1	201,6	317,7
Belgio	153,4	158,3	311,7
Francia	174,2	107,0	281,2
Ungheria	86,6	193,1	279,7
Polonia	110,7	140,8	251,5
Croazia	128,4	114,8	243,2
Romania	181,7	39,1	220,8

\* Consumo in mg/kg biomassa - Da Rapporto Ecdd/Efsa/ Ema 2017



## Evoluzione e trasferimento dei geni di resistenza

L'evoluzione e la diversità di diversi **geni di resistenza agli antibiotici** suggeriscono che almeno alcuni di questi abbiano una lunga storia evolutiva iniziata molto prima dell'era degli antibiotici.

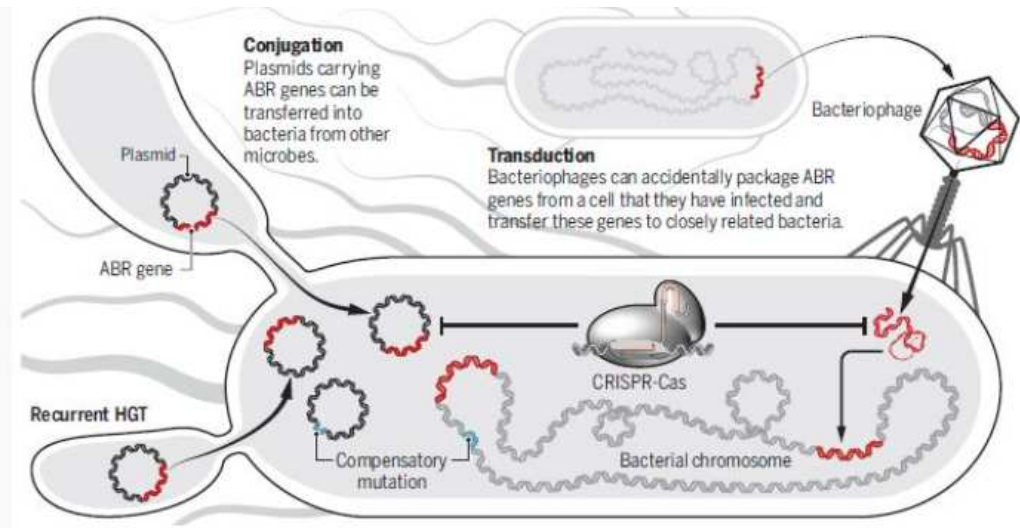
Molto probabilmente, il **pool genetico primario di resistenza agli antibiotici** è nato e si è diversificato all'interno delle **comunità batteriche ambientali**, da cui i geni sono stati mobilizzati e sono poi penetrati, per **trasferimento genico**, in popolazioni batteriche tassonomicamente ed ecologicamente distanti, compresi i patogeni.

Recentemente (Perry J., Waglechner N., Wright G. – *The Prehistory of Antibiotic Resistance* – Cold Spring Harb Perspect Med. – 6 Jun, 2016) si è studiata la **presenza di batteri antibioticoresistenti in materiali che pervengono dal più lontano passato**, come il permafrost dell'alto nord canadese dove nel ghiaccio è conservato il DNA di vegetali, animali e batteri e dove, in **campioni di trentamila anni fa**, è stata dimostrata la presenza di resistenza per antibiotici  $\beta$ -lattamici, tetracicline e glicopeptidi.



# Sessualità batterica e trasferimento dei geni

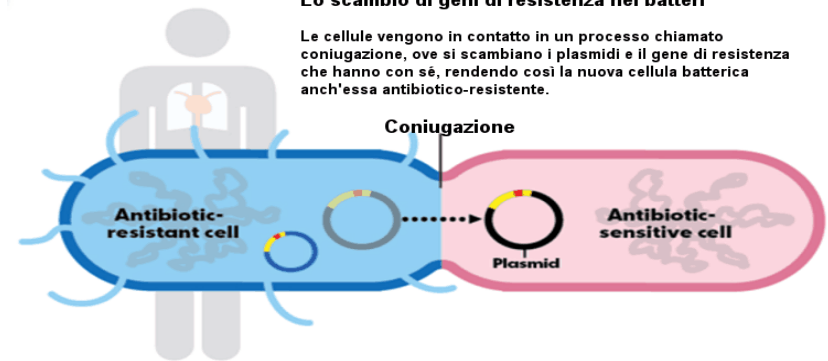
Con l'aiuto di elementi mobili, come i plasmidi (fenomeno chiamato di **coniugazione**) o i virus batteriofagi (si parla invece di **trasduzione**), gli individui di una colonia batterica riescono a scambiarsi e a diffondere sequenze di Dna particolarmente utili. È uno stratagemma che permette ai batteri di far fronte alle minacce esterne, tra queste gli **antibiotici** che utilizziamo contro di loro da quasi un secolo, **un tempo evolutivo più che sufficiente per far emergere contro-adattamenti**.



I due meccanismi di trasferimento orizzontale di geni, coniugazione e trasduzione, sfruttati dai batteri per sviluppare resistenza agli antibiotici (ABR). Science, vol. 35, issue 6458, p. 1082

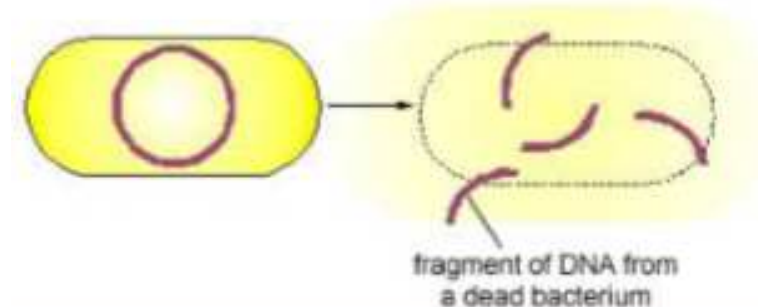
## Lo scambio di geni di resistenza nei batteri

Le cellule vengono in contatto in un processo chiamato coniugazione, ove si scambiano i plasmidi e il gene di resistenza che hanno con sé, rendendo così la nuova cellula batterica anch'essa antibiotico-resistente.



## Ma anche per Trasformazione

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



**L'origine degli antibiotici e dell'antibioticoresistenza è quindi naturale.** La maggior parte degli antibiotici di uso umano o animale deriva da un gruppo di microrganismi che vivono nel suolo, **gli Actinomiceti**, tra i quali il genere più importante è lo *Streptomyces* da cui sono stati ottenuti gli antibiotici streptomina, tetraciclina, cloramfenicolo, eritromicina e vancomicina.

**Il ritmo evolutivo microbico è mezzo milione di volte più rapido di quello umano** e se non abbiamo percezione dell'evoluzione della biologia umana durante il periodo storico degli ultimi 10.000 anni (circa 350 generazioni) ci accorgiamo invece dell'evoluzione di quella microbica degli ultimi dieci anni (circa 175.000 generazioni) durante i quali abbiamo visto **i cambiamenti provocati dall'immissione ambientale degli antibiotici.**

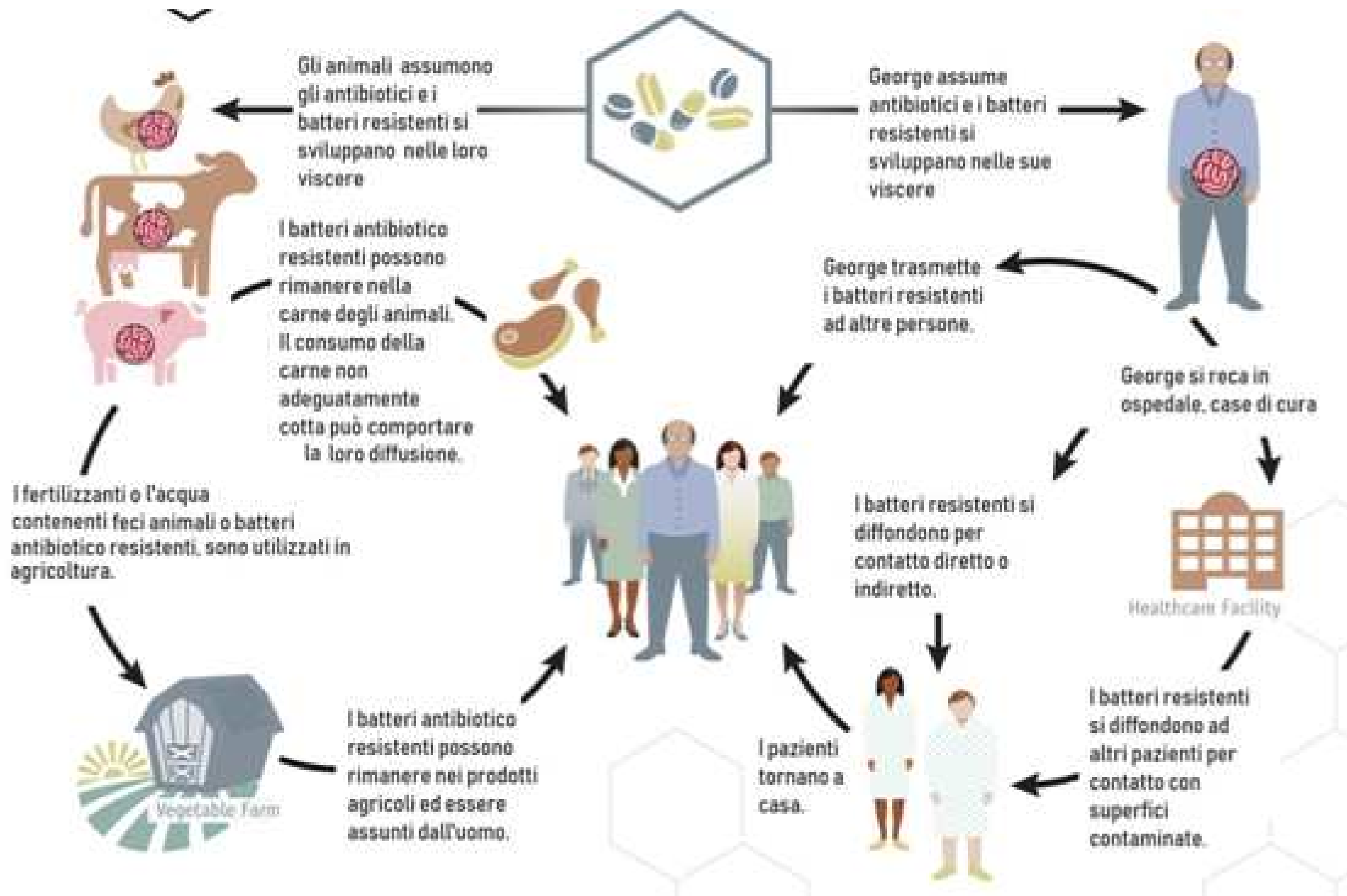
Attualmente, la resistenza agli antibiotici è un problema globale che sta raggiungendo i livelli di crisi in conseguenza della **pressione selettiva che l'uomo esercita con gli antibiotici** sui microbiomi presenti nei diversi ambienti naturali, animali e umani. Per questo **una migliore conoscenza dei geni di resistenza e della storia della resistenza agli antibiotici è importante per prevederne l'evoluzione**, soprattutto dal momento che **già ora i patogeni umani resistenti agli antibiotici hanno una crescita che supera quella della scoperta di nuovi farmaci**, minacciando di porre fine all'era antibiotica e mettendo in crisi la medicina moderna. Oltre alla gestione delle malattie infettive, gran parte dei progressi della medicina e della veterinaria dipendono dalla capacità di controllare le infezioni. E' di conseguenza necessario conoscere come siamo arrivati così velocemente all'attuale situazione e **come si è sviluppata la resistenza, in conseguenza anche dell'inquinamento antibiotico ambientale.**

**La resistenza dei batteri è più rapida rispetto alla ricerca scientifica di nuove molecole in grado di contrastare questi batteri più potenti.**

# MICROORGANISMI RESPONSABILI DELLE INFEZIONI OSPEDALIERE E ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Fino all'inizio degli anni '80, i microrganismi più frequentemente responsabili di infezione ospedaliera erano **i gram-negativi**. **La pressione antibiotica e il maggiore utilizzo di presidi sanitari di materiale plastico, favorevoli alla crescita di alcuni microrganismi, hanno modificato nel tempo l'ecologia batterica in ospedale: negli ultimi anni sono costantemente aumentate le infezioni sostenute da gram-positivi** (soprattutto Enterococchi e Staphylococcus epidermidis) e quelle da miceti (soprattutto Candida spp.), mentre sono diminuite quelle sostenute da gram-negativi quali E. coli e Klebsiella pneumoniae.

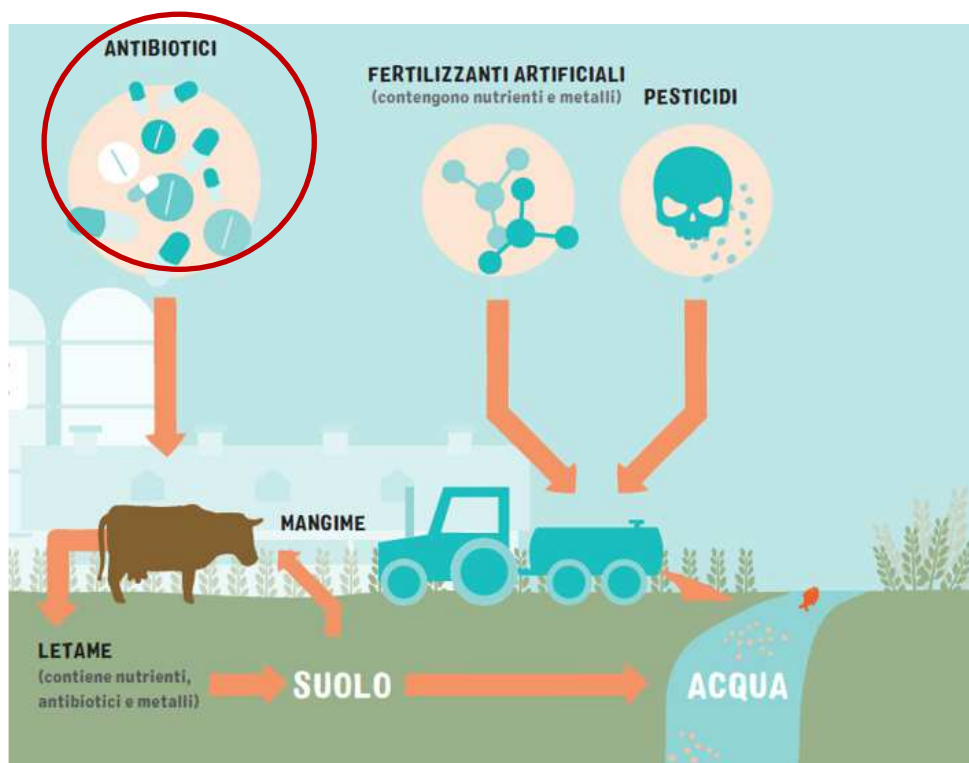
**Il particolare habitat e la forte pressione selettiva** provocata da disinfettanti, medicinali e in particolare antibiotici porta sempre più velocemente i **ceppi adattati a particolari nicchie ecologiche ospedaliere** a diventare resistenti a moltissimi o a tutti gli antibiotici.



I farmaci e gli antibiotici utilizzati negli allevamenti intensivi, come i pesticidi, anche in presenza di depuratori, contribuiscono all'inquinamento delle acque e all'aumento della resistenza dei batteri, che possono poi diffondersi nel nostro organismo.

Molti farmaci non utilizzati, attraverso rifiuti e fognature, finiscono nell'ambiente e nelle falde acquifere, diventando una grave minaccia per la salute pubblica e l'ecosistema. Questo inquinamento da medicinali aumenta la resistenza antimicrobica

## Le analisi di Greenpeace, 2018



Le analisi hanno rivelato che 23 dei 29 corsi d'acqua italiani sottoposti al test contenevano farmaci veterinari (il 79%). In particolare, sono stati trovati **21 farmaci diversi, di cui 17 con funzione antimicrobica**. Tra questi **12 erano antibiotici, che sono stati riscontrati nel 69% dei campioni analizzati**. Tra i più diffusi c'è la **dicloxacillina** (usata anche per l'uomo) rilevata con una frequenza del 66%. Il campione prelevato in provincia di **Brescia**, è quello con il maggior numero di farmaci, ben 11, **di cui 7 antibiotici**.

Nel 2013, la Commissione europea ha pubblicato un rapporto che individuava più di 150 diverse sostanze farmaceutiche e metaboliti in diversi corpi idrici del continente, compresi quelli di acqua potabile.



# Antibiotics found in some of the world's rivers exceed 'safe' levels, global study finds

Posted on 27 May 2019

Concentrations of antibiotics found in some of the world's rivers exceed 'safe' levels by up to 300 times, the first ever global study has discovered.

**Altissime concentrazioni di antibiotici scorrono nelle acque di oltre la metà dei fiumi di tutto il mondo:** a lanciare l'allarme è uno studio coordinato dall'[Università di York](#), in Gran Bretagna, che ha preso in esame **711 corsi d'acqua in 72 Paesi trovando tracce di antibiotici nel 65% dei casi.**

Gli studiosi hanno inviato kit per il monitoraggio di 14 dei principali antibiotici in commercio a centri di ricerca sparsi in 6 continenti: una volta collezionati campioni delle acque dei principali fiumi delle regioni, questi venivano congelati e rinviati in Gran Bretagna per le analisi.



Short Communication

## Assessing antimicrobial resistance gene load in vegan, vegetarian and omnivore human gut microbiota

Carmen Losasso <sup>a,1</sup>  , Andrea Di Cesare <sup>b,1</sup>, Eleonora Mastroianni <sup>a</sup>, Ilaria Patuzzi <sup>a,c</sup>, Veronica Cibirri <sup>a</sup>, Ester M. Eckert <sup>d</sup>, Diego Fontaneto <sup>d</sup>, Angiola Vanzo <sup>e</sup>, Antonia Ricci <sup>a</sup>, Gianluca Corno <sup>d</sup>



**Gli alimenti di origine animale contribuiscono maggiormente, rispetto a quelli di origine vegetale, alla quota di geni di antibiotico resistenza presenti nell'intestino umano.**

I ricercatori hanno preso in considerazione geni che conferiscono **resistenza a quattro classi di antibiotici**: sulfamidici, tetracicline, amminoglicosidi e  $\beta$ -lattamici. I risultati hanno evidenziato che **il microbiota del gruppo "onnivori" conteneva una quantità di questi geni significativamente maggiore rispetto al microbiota del gruppo "vegani"**. Al contrario non sono state evidenziate differenze tra il gruppo di persone vegetariane e gli onnivori. La ricerca conferma il **ruolo della filiera degli alimenti di origine animale nella circolazione di geni di antibiotico resistenza** nell'ambito di comunità microbiche **che colonizzano altre "nicchie ecologiche"**, e pone l'attenzione sull'importanza dell'uso corretto degli antibiotici sia in medicina veterinaria che

## Per concludere,

occorre fare attenzione:

- 1) all'ambiente dove i batteri si sviluppano,
- 2) alla risposta alle sostanze per loro nocive (fattori di resistenza),
- 3) alla velocità con cui evolve il loro patrimonio genetico e
- 4) alla facilità con cui possono trasmetterlo ad altri batteri.

**GRAZIE!**