

# *MECCANISMI DI RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI*

*Dr. Nunzio Minniti*

La resistenza ai farmaci antimicrobici è definita come la capacità, acquisita, di un organismo, di resistere agli effetti di un agente chemioterapico al quale è normalmente suscettibile



# Basi genetiche della Resistenza

## Mutazioni in geni cellulari:

- Rifampicina: mutazione puntiforme in *rp0B* (RNA polim.) (Wehrli, W., 1983).
- “Derepressione” di  $\beta$ -lattamasi cromosomica di *Enterobacter* spp. (Jacobs, C., 1997).
- “Down-regulation” dell’espressione della porina OMPD2 in *Pseudomonas aeruginosa* (Livermore, D.M., 1992)

## Acquisizione di geni di resistenza:

- Trasformazione: geni mosaico (*pbp*) in *S. pneumoniae* conferiscono resistenza a penicilline e cefalosporine (Hakenbeck, R., 1998).
- Plasmidi coniugativi
- Batteriofagi: trasduzione specializzata e generalizzata, es.  $\beta$ -lattamasi stafilococcica (Lyon, B.R., 1987).
- Trasposoni: coniugativi (Tn916, 18 kb, resistenza a tetraciclina) e non (Tn3, resistenza a eritromicina)

## Mutazioni di geni acquisiti:

- Da  $\beta$ -lattamasi TEM di *E. coli* alle più recenti  $\beta$ -lattamasi di *K. Pneumoniae* attive contro le cefalosporine, per mutazioni puntiformi nel gene *bla<sub>TEM</sub>*. (Jacoby, G. A., 1991).



# Meccanismi biochimici della Resistenza

## Modificazione dell'antibiotico

- Elevato livello di resistenza, per es.:  $\beta$ -lattamasi TEM di *E. coli* innalza la MIC da 8 >>>> 10.000  $\mu\text{g/ml}$ .

## Modificazione della molecola bersaglio

- Modificazioni in PBPs (Gram+)
- Modificazione di precursori della parete: resistenza ai glicopeptidi
- Alterata DNA girasi e topoisomerasi IV: resistenza ai fluorochinoloni
- Protezione dei ribosomi: resistenza alle tetracicline
- Mutazioni in RNA polim.: resistenza alla rifampicina

## Ristretto accesso al bersaglio

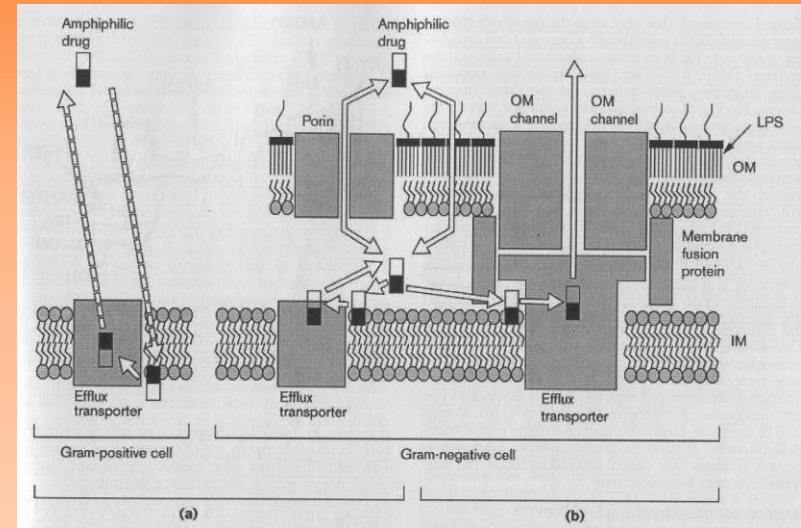
- Riduzione delle porine conferisce resistenza ad: imipenem in *P. aeruginosa*, cefepim in *Enterobacter cloacae*... (Lee, E.H., 1991; Livermore, D.M., 1995).
- Aminoglicosidi attivi solo contro i microrganismi aerobi.



# Meccanismi biochimici della Resistenza

## Pompe di efflusso, per lo più:

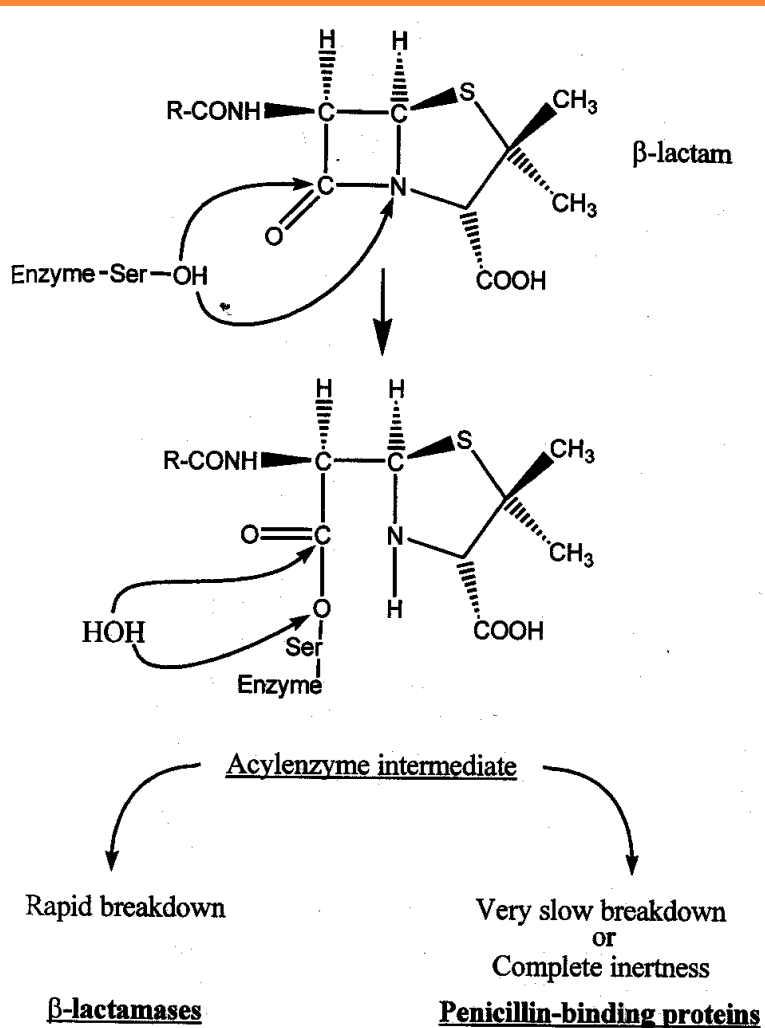
- Localizzate sulla membrana citoplasmatica
- Utilizzano la forza motrice protonica
- Associate ad altri meccanismi di resistenza



## Resistenza all'imipenem in *P. aeruginosa*:

- Ridotta espressione della porina OmpD
  - Produzione di AmpC  $\beta$ -lattamasi
- (Livermore, D. M., 1992; Paulsen, I. T., 1996)

# Resistenza ai $\beta$ -lattamici



## Resistenza mediata da PBP

### Aumentata espressione di una PBP (rara)

- *S. aureus*: aumentata espr. di PBP4 con resistenza alla meticillina (Henze, U.U., 1995).
- *Enterococcus hirae* e *E. faecium*: aumentata espr. di PBP5 con resistenza a penicillina (Fontana, R., 1994; Rice, L.B., 2001).

### Acquisizione di PBP estranee

- PBP2a codificata dal gene *mecA* in *S. aureus* con resistenza alla meticillina (Chambers, H. F., 1997).

# Resistenza ai $\beta$ -lattamici

## Mutazioni di resistenza per ricombinazione con DNA estraneo

Riservata alle specie naturalmente trasformanti o capaci di acquisire DNA dall'esterno:

- *Streptococcus pneumoniae*: 6 PBP, tutte soggette a ricombinazione con DNA esogeno acquisito per trasformazione.
- *Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis*: geni PBP mosaici associati a resistenza alla penicillina (Hakenbeck; R., 1998).

## Mutazioni puntiformi

Mutazioni puntiformi all'interno di "Box" conservati, importanti per il legame con il  $\beta$ -lattamico (Rybkin, T., 1998).

- PBP5 in *E. faecium* con aumento di MIC per penicillina da 4-16 >>> 1.000  $\mu\text{g/ml}$ .
- Mutazioni puntiformi in *pbp2* di *S. aureus* con resistenza a meticillina, (meno importante dell'espressione di PBP2a)(Hackbarth, C.J., 1995).
- Mutazioni nel gene *ftsI* di *Haemophilus influenzae* che codifica per il dominio transpeptidasico di PBP3A o di PBP3B con resistenza a ampicillina e cefalosporine (Ubukata, K., 2001).



# $\beta$ -lattamasi

- **Classe A:** TEM-1 e SHV1 (*Enterobacteriaceae*), penicillasi non attive contro le cefalosporine. Progenitrici di  $\beta$ -lattamasi ad ampio spettro (ESBLs).
- **Classe B:** Metallo-enzimi, ampio spettro, inibiti da agenti chelanti.
- **Classe C:** prodotte, in vario grado, da quasi tutti i gram-neg. (- *Salmonella* e *Klebsiella*), idrolizzano le cefalosporine, anche ad ampio spettro.
- **Classe D:** molto comuni in *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*, conferiscono resistenza a penicilline, coxacillina, oxacillina, meticillina. Inibite dal NaCl.

**TABLE 2**  $\beta$ -Lactamase classification

Bush-Jacoby-Medeiros system	Major subgroups	Ambler system	Main attributes
Group 1 cephalosporinases		C (Cephalosporinases)	Usually chromosomal; resistance to all $\beta$ -lactams except carbapenems; not inhibited by clavulanate
Group 2 penicillinases (clavulanic acid susceptible)	2a	A (Serine $\beta$ -lactamases)	Staphylococcal penicillinases
	2b	A	Broad-spectrum: TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	A	Extended-spectrum: TEM-3-??, SHV-2
	2br	A	Inhibitor resistant TEM (IRT)
	2c	A	Carbenicillin hydrolyzing
	2e	A	Cephalosporinases inhibited by clavulanate
	2f	A	Carbapenemases inhibited by clavulanate
Group 3 metallo- $\beta$ -lactamase	2d	D (Oxacillin hydrolyzing)	Cloxacillin hydrolyzing (OXA)
	3a	B (Metalloenzymes)	Zinc-dependent carbapenemases
	3b	B	
Group 4	3c	B	
		Not classified	Miscellaneous enzymes, most not yet sequenced

