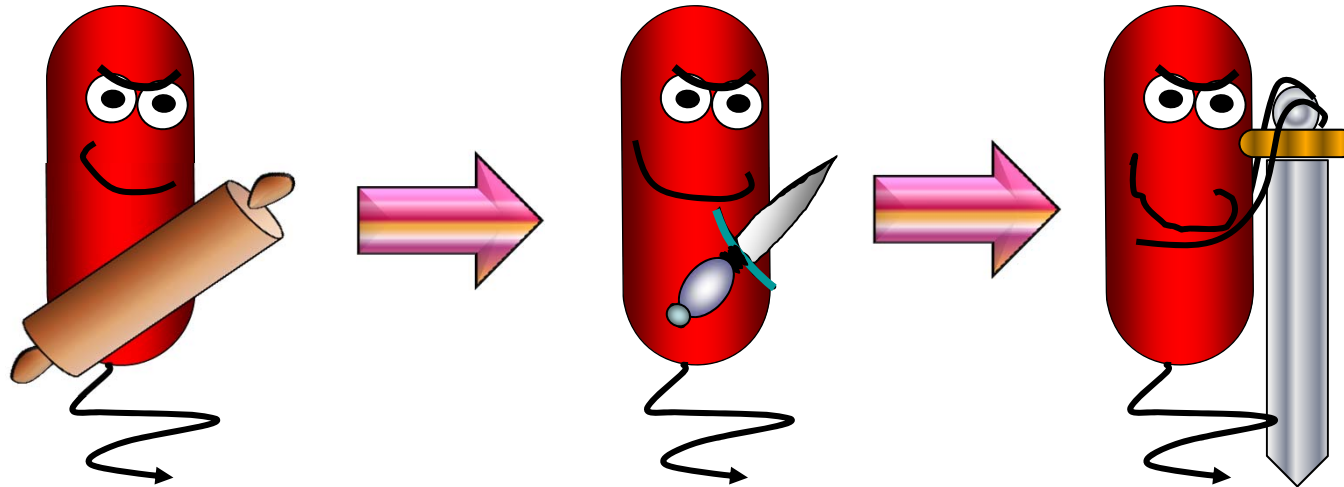
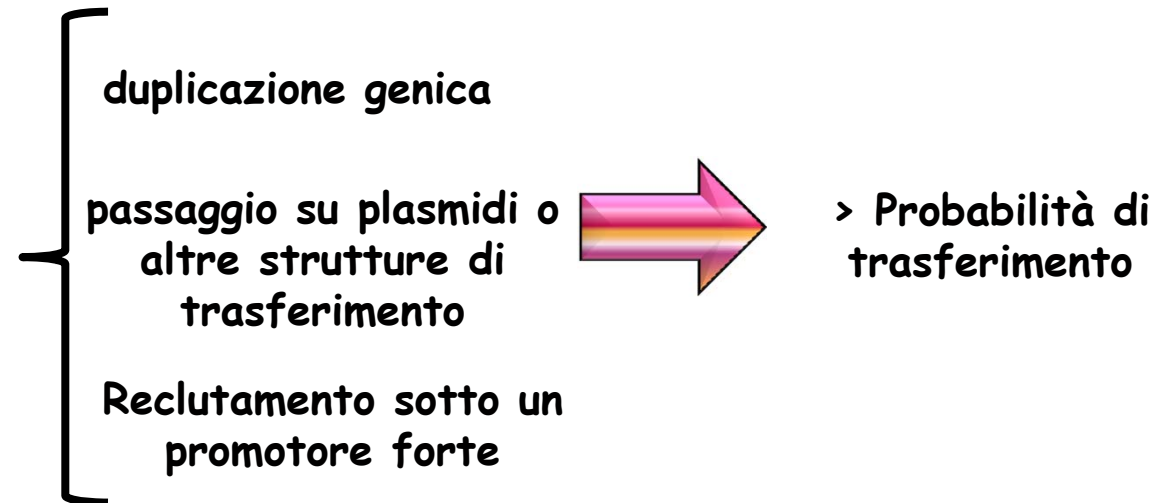


La specializzazione verso la resistenza tende ad aumentare

**CICLI DI
MUTAZIONE-SELEZIONE**



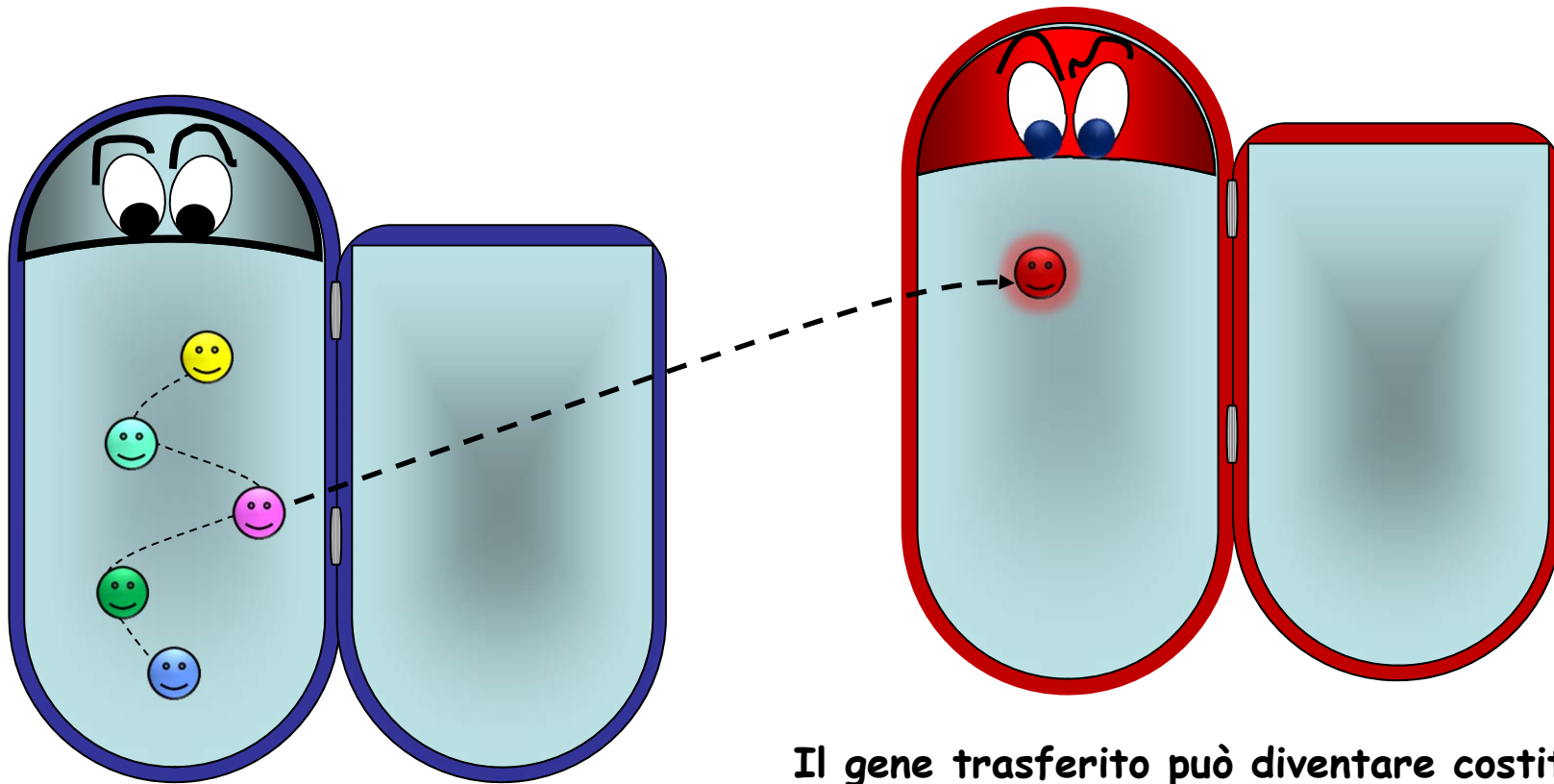
**MAGGIORE LIVELLO
DI ESPRESSIONE**



"DECONTESTUALIZZAZIONE"

Nei microrganismi di provenienza, il gene trasferito può avere una funzione diversa e far parte di una rete coordinata e regolata

in un'altra specie, regolazione e funzione originale possono perdersi

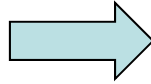


Il gene trasferito può diventare costitutivo e mantenere la sola funzione della resistenza

PATOGENI

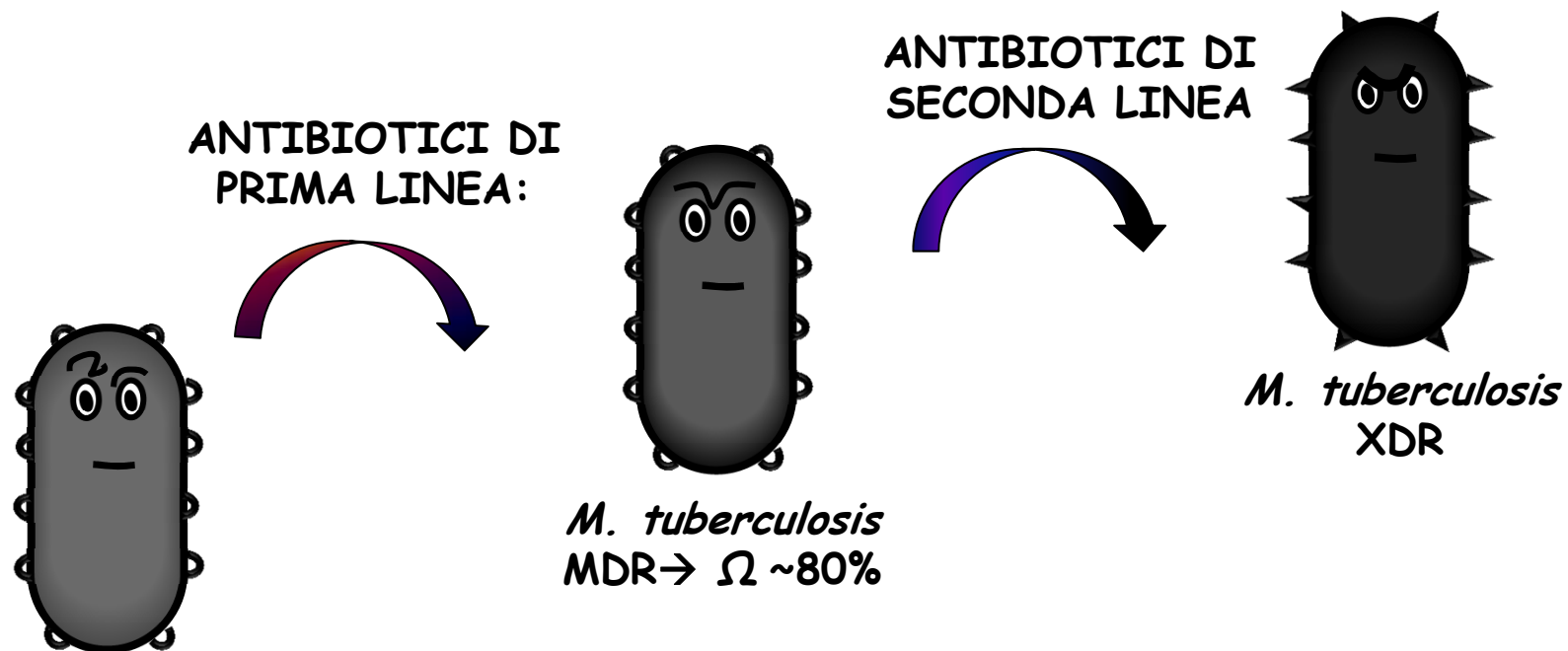
ES. *M. tuberculosis* MDR/XDR

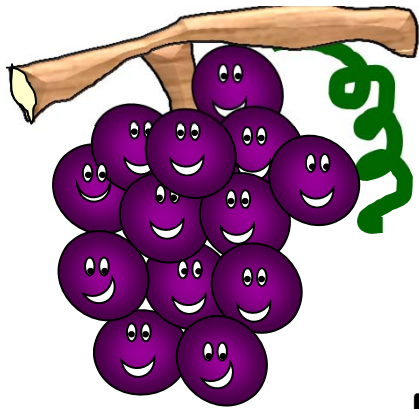
Trattamenti lunghi
e complessi



Mancanza di osservanza alle
prescrizioni/dosaggio errato

EVOLUZIONE VERTICALE PER
MUTAZIONI PROGRESSIVE





COMMENSALI/ COLONIZZATORI
es. Staphylococcus MRSA

Acquisizione di una proteina implicata
nella biosintesi della parete (PBP2A)

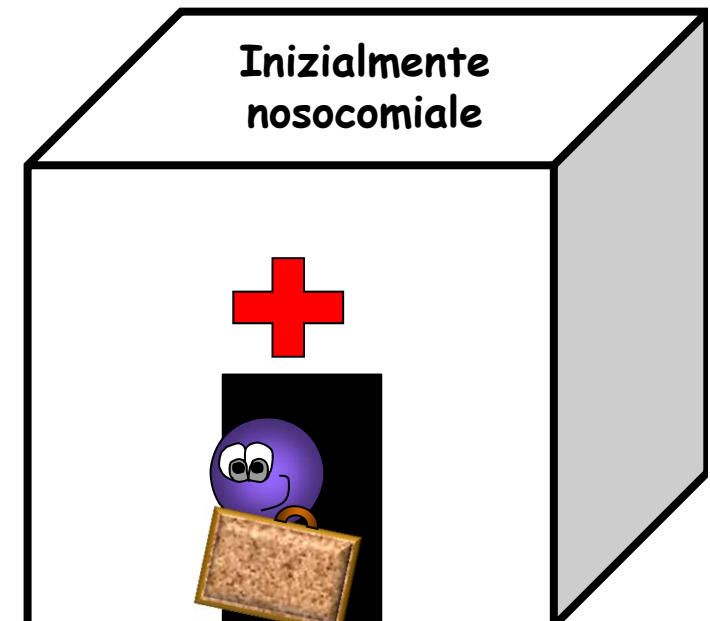
**TGO +
INTEGRAZIONE**

Resistenza a **TUTTI** gli
antibiotici β -lattamici

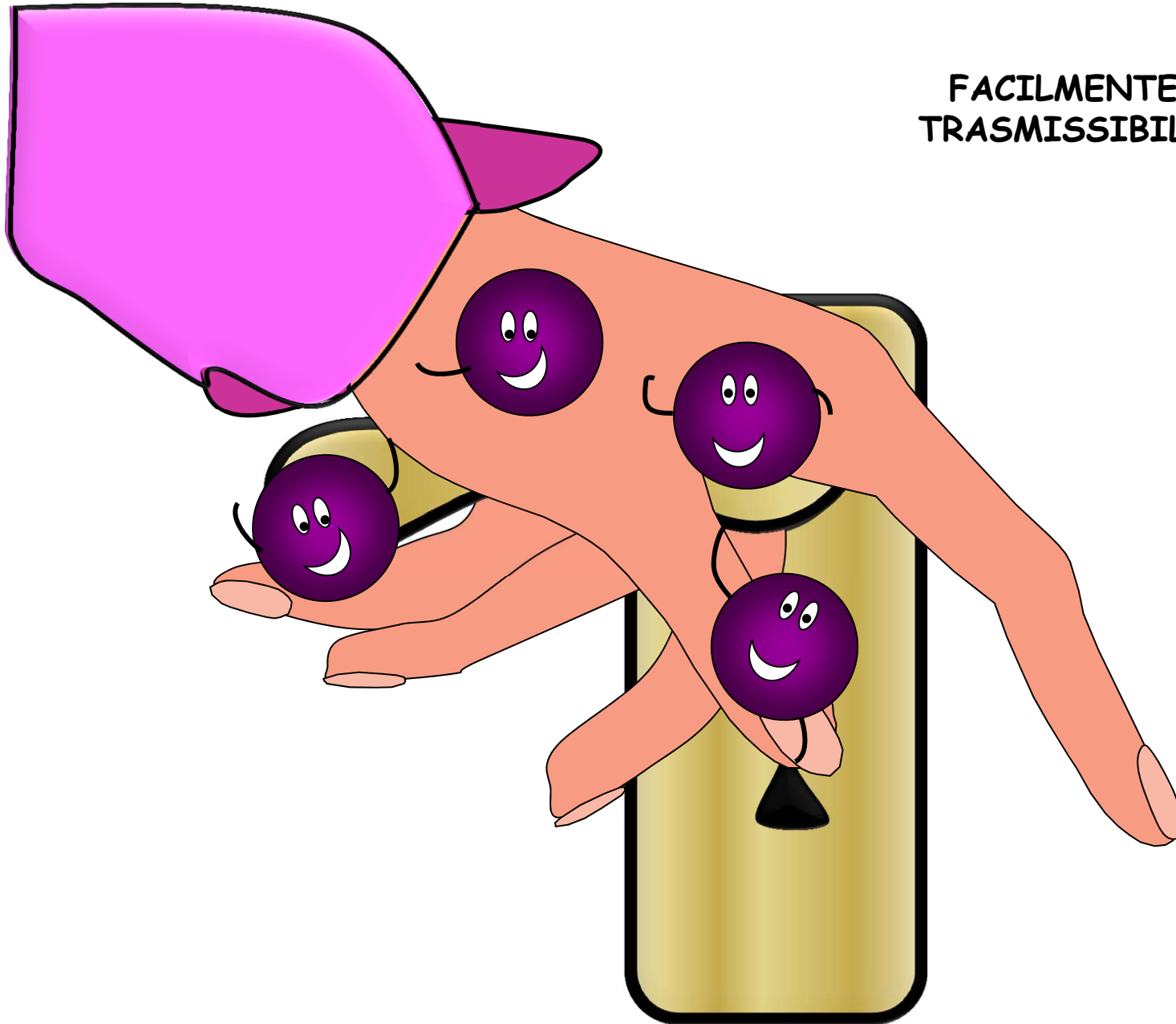
trasferibile ad altri
stafilococchi

infezioni associate a un rischio di mortalità
(almeno 2 -3 volte superiori a quelle causate
da stafilococchi sensibili)

Si è diffuso tra la
popolazione

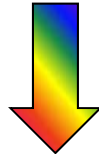


**FACILMENTE
TRASMISSIBILE**

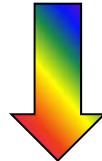


COMMENSALI/ COLONIZZATORI *Klebsiella*

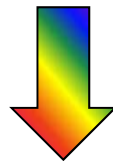
Enterobacteriaceae
Frequenza molto minore di *E.coli*
nell'intestino dei mammiferi



Acquisizione di carbapenemasi
per TGO



Selezione in ambienti
ospedalieri



Capacità di
colonizzazione veloce e
di persistenza

Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage

N. Feldman^{1†}, A. Adler^{2†}, N. Molshatzki¹, S. Navon-Venezia², E. Khabra², D. Cohen¹ and Y. Carmeli²

1) Sackler Faculty of Medicine, School of Public Health, Tel-Aviv University and 2) Division of Epidemiology, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Tel-Aviv, Israel

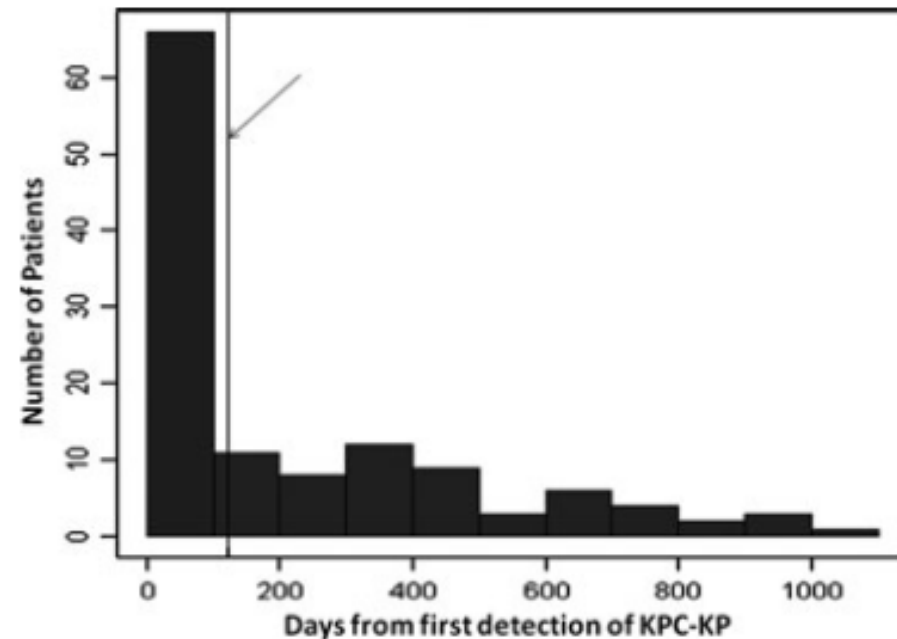
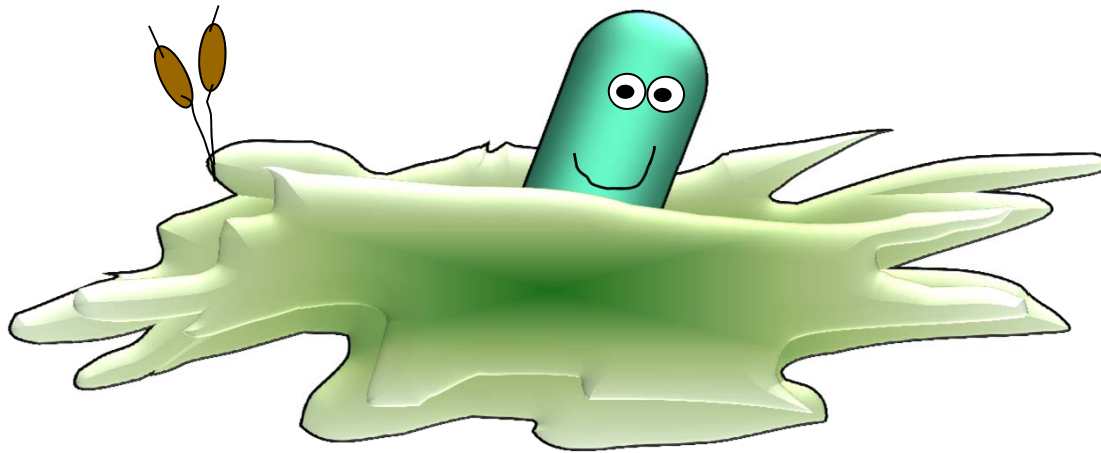


FIG. 1. Time interval from initial detection of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC KP) to enrollment. The 4-month time-point is marked by an arrow.

AMBIENTALI OPPORTUNISTI

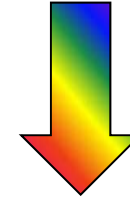
Es. *Pseudomonas/Acinetobacter*

RESISTENZE
INTRINSECHE
+
TGO (UNITA' DI
TRASFERIMENTO)

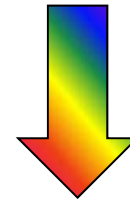


dotati di resistenze intrinseche

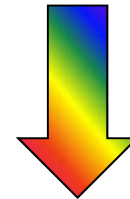
pressione selettiva degli
ambienti antropizzati



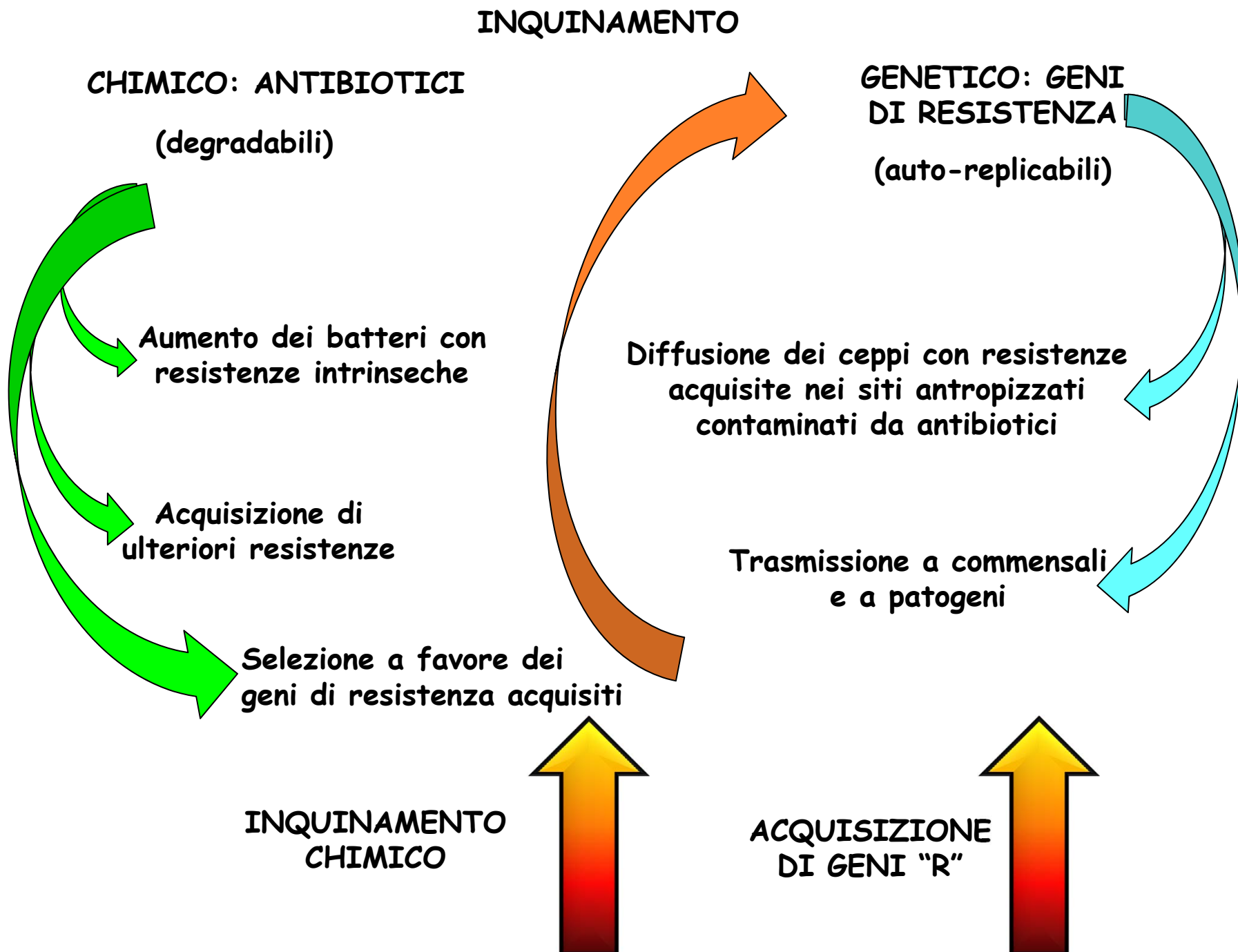
Acquisizione ulteriori
resistenze per TGO



Diffusione negli ambienti
ospedalieri (selezione)

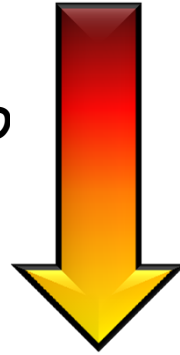


Infezioni gravi in
pazienti debilitati



QUANDO I GENI "R" SONO STATI ACQUISITI

INQUINAMENTO
CHIMICO



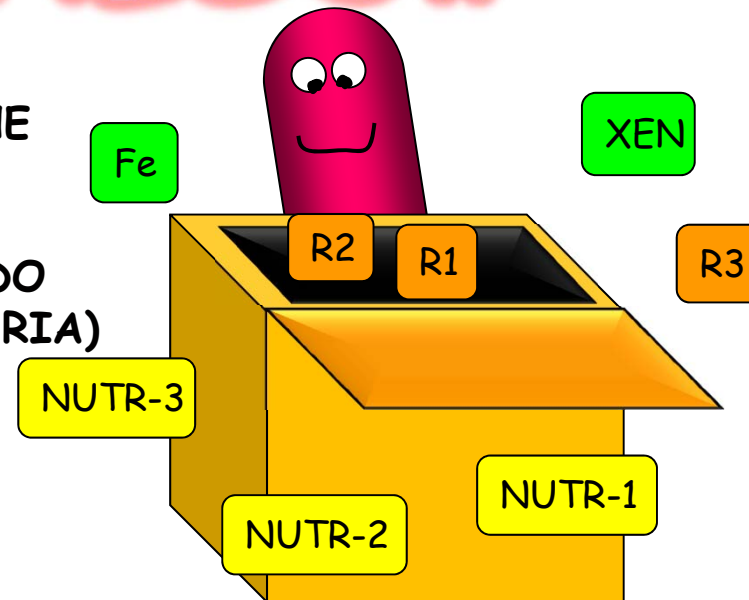
PERDITA DEI
GENI "R" ?



FALSO!!

MOLTO SPESSO LA RESISTENZA
"VIAGGIA" CON ALTRI CARATTERI CHE
SONO VANTAGGIOSI

E CHE LA MANTENGONO IN MODO
ASPECIFICO (SELEZIONE SECONDARIA)



UN ESEMPIO DI EVOLUZIONE VELOCE:
RESISTENZA MEDIATA DALLE β -LATTAMASI

LE β -LATTAMASI SI POSSONO DIVIDERE IN

PENICILLINASI (A)
Cloxacillinasi (D)

Penicilline prime cefalosporine

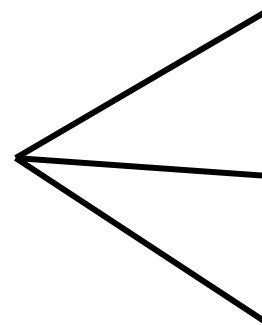
ESBL (A)

Penicilline, cefalosporine, anche in
combinazione con inibitori

CEFALOSPORINASI AmpC (C)

Penicilline, cefalosporine

CARBAPENEMASI



CLASSE A

Tutti i β -lattamici

CLASSE B

Tutti i β -lattamici
tranne i monobattami

CLASSE D

carbapenemi e altri
 β -lattamici

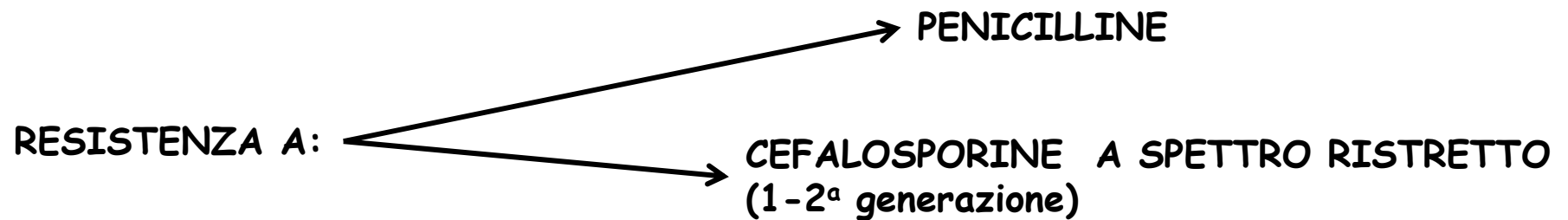
1963 introduzione dell'ampicillina



1965 TEM-1



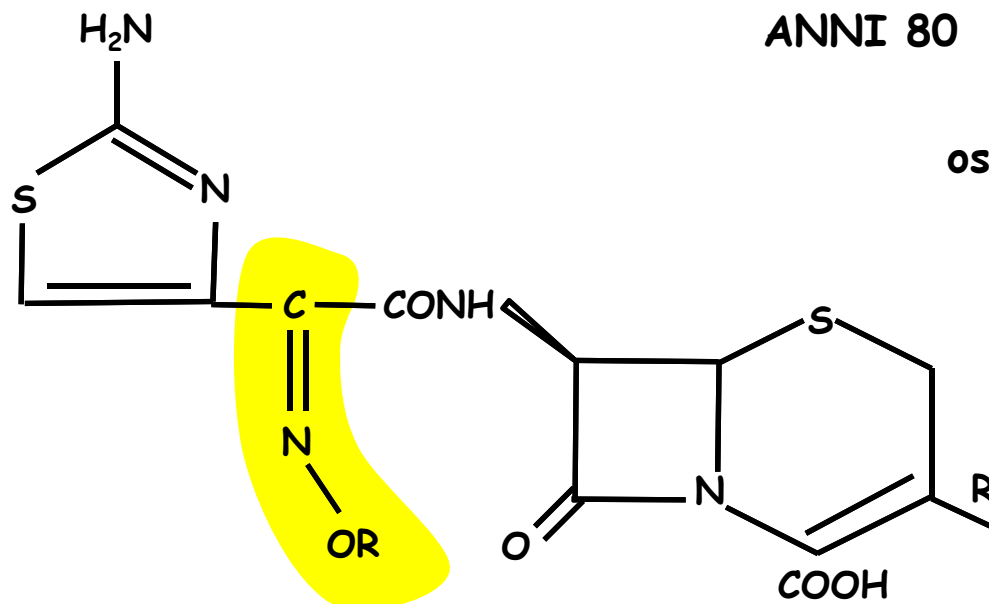
1970 TEM-1/2; SHV



Beta-lattamasi di classe A (sito attivo a serina) plasmidiche

TEM (90% dei fenotipi
Amp^R in *E. coli*)

SHV trovate originariamente in
Klebsiella (68% omologia con TEM)

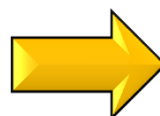


stabili nei confronti
di TEM e SHV

Cefotaxime
Ceftriaxone
Ceftazidime

antibiotici più usati per trattare UTI, polmoniti,
infezioni intra-addominali complicate, setticemie

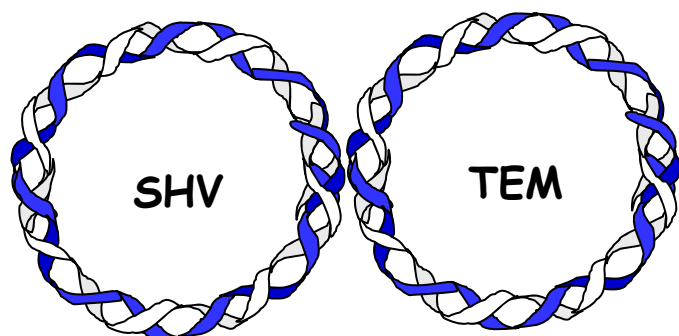
abuso di cefalosporine-ES



Pressione selettiva



Comparsa di ESBL



MUTAZIONE

Extended Spectrum
Beta Lactamases
(ESBL)

NON attive sulle cefalosporine-ES

Plasmidiche, trasferibili per TGO
Largamente diffuse

Importanza clinica/epidemiologica in:

Enterobacteriaceae:

K. pneumoniae

E. coli

P. mirabilis

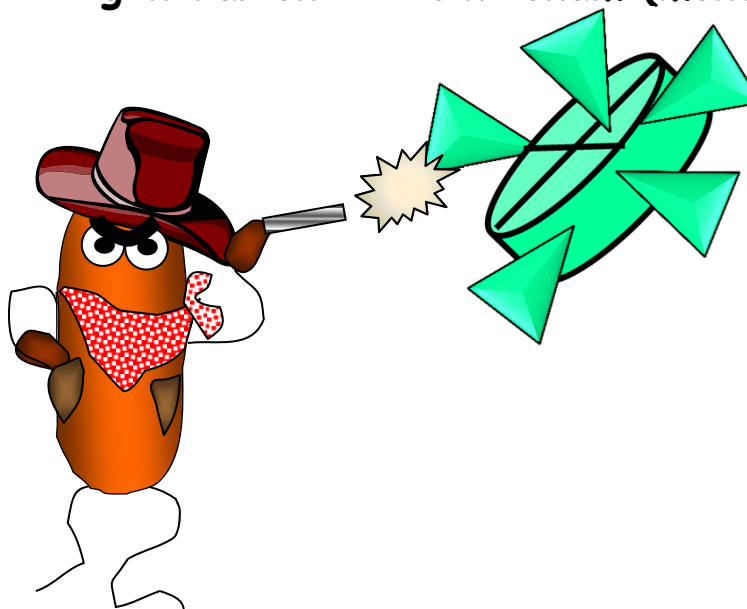
altri

A differenza delle forme Wild Type le ESBL idrolizzano
Cefalosporine di III generazione e Aztreonam (monobattami)

Gram-negativi non fermentanti

P. aeruginosa

• *Acinetobacter*



ANNI '90 Comparsa di nuove β -lattamasi
Diverse da TEM e SHV anche se simili

le più importanti:
CTX-M

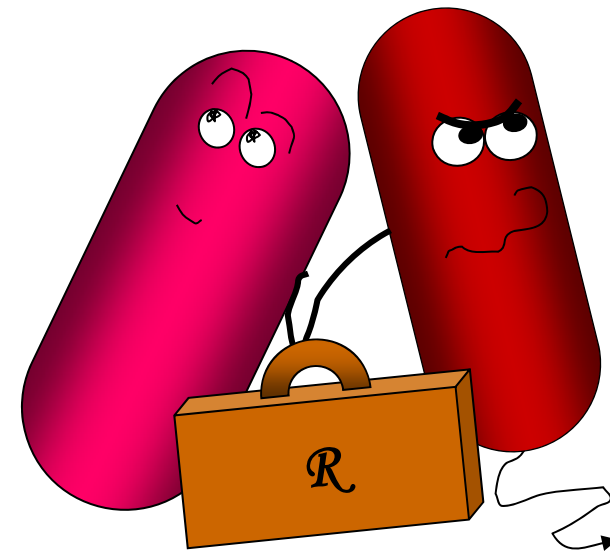
Questi enzimi non derivano
da mutazioni

sono stati acquisiti dal metagenoma
ambientale attraverso meccanismi di TGO

Diffusione ESBL

Anni '90
soprattutto in *Klebsiella*
Infezioni nosocomiali
TEM & SHV

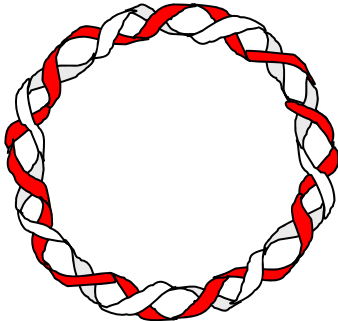
Anni 2000 globalizzazione:
Maggiore incidenza
Specie diverse (*Klebsiella*, *E. coli*, *P. mirabilis*..)
Ospedali, lungo-degenze, comunità..
CTXM
TEM & SHV



IL termine ESBL è stato
esteso anche a questi enzimi

Il gene originale è stato scoperto sul cromosoma delle specie di *Kluyvera*

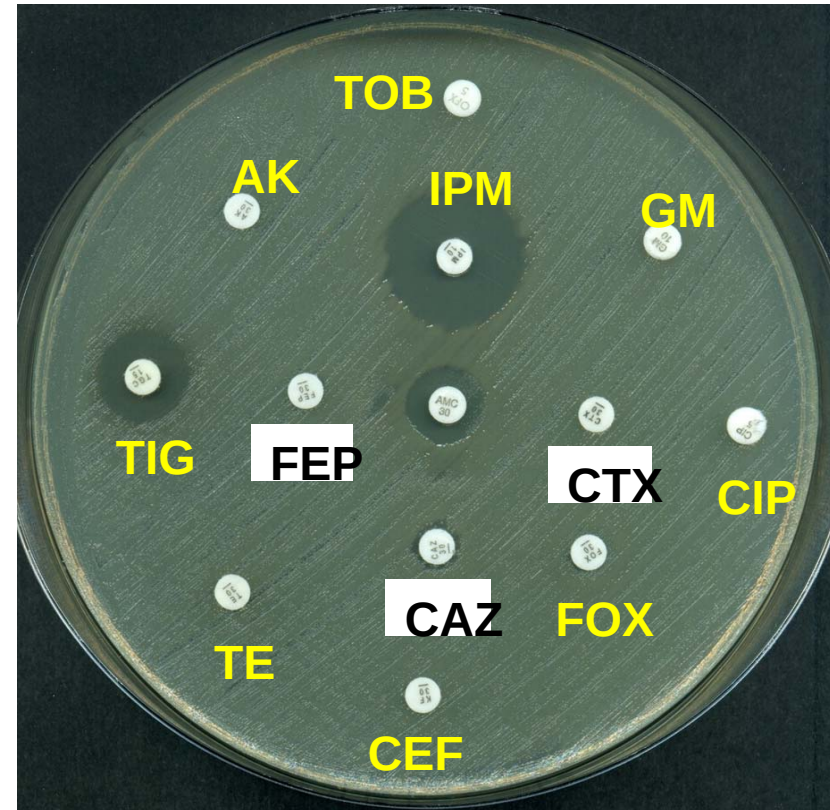
CTXM



Espansione molto rapida

Le CTXM sono attive su: **CEFOTAXIME**
ceftazidime ceftriaxone, cefepime

MDR *K. pneumoniae* (CTXM-15)



Altre β -lattamasi capaci di idrolizzare le ES-cefalosporine

Varianti AmpC
(es. CMY, DHA)

classe C

Varianti OXA
(es. OXA-14/17)

classe D

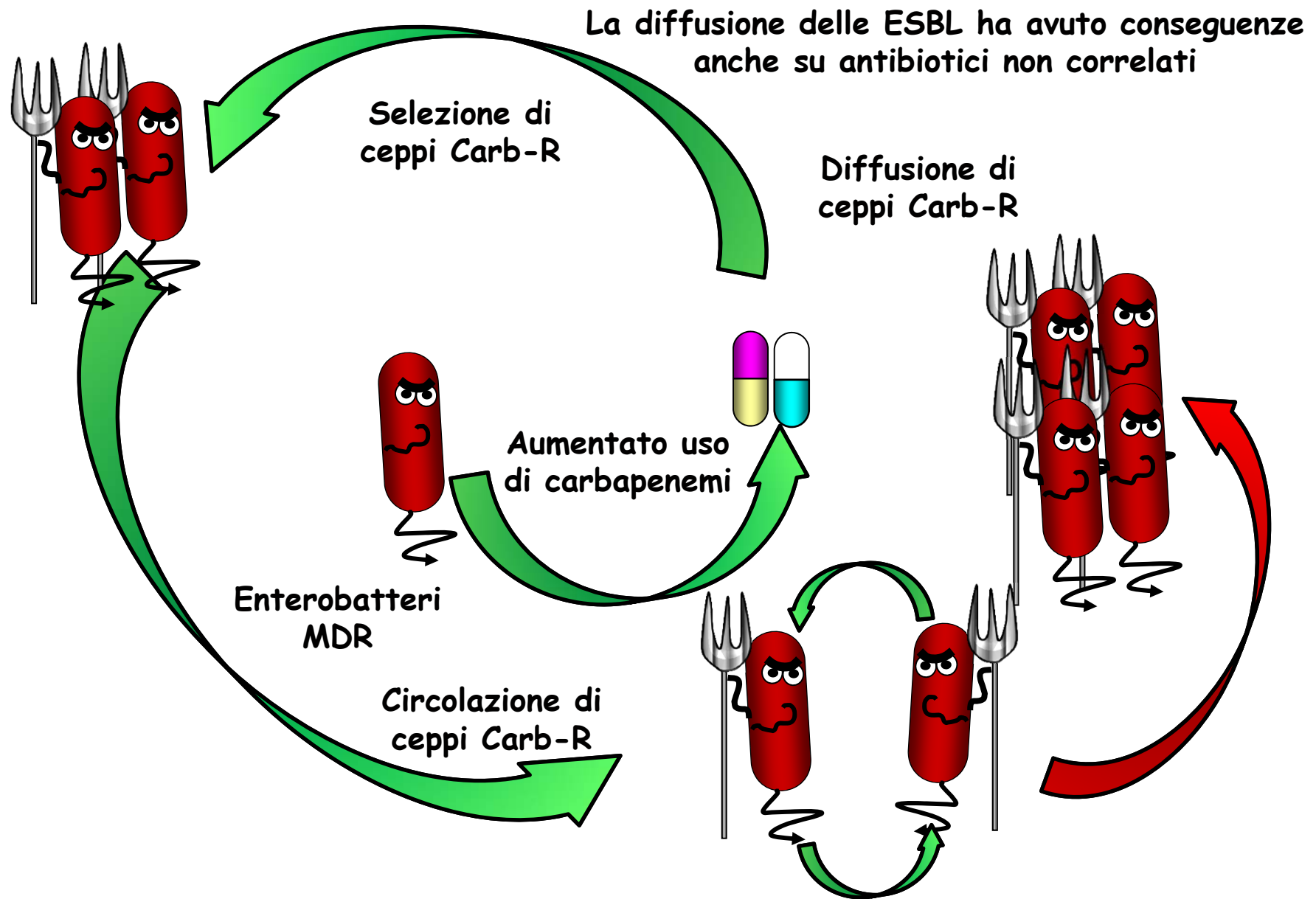
Carbapenemasi a
Serina (es. KPC)

classe A

Metallo- β -lattamasi
(es. IMP, VIM, NDM..)

classe B

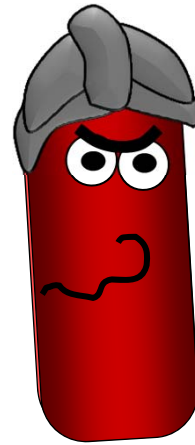
Questi enzimi non sono
considerati ESBL





**NDM-1 è stata trovata la prima volta
in *Klebsiella pneumoniae* nel 2009**

Introdotta in Europa e USA nel 2010



**Si è poi diffusa nella stessa specie
e in *E. coli*, in India e Pakistan**

**Dà resistenza a tutti i β -lattamici;
tranne che ai monobattami**

**NDM-1 è plasmidica ed è associata a molti altri geni di
resistenza; i ceppi che la possiedono sono in genere sensibili a**

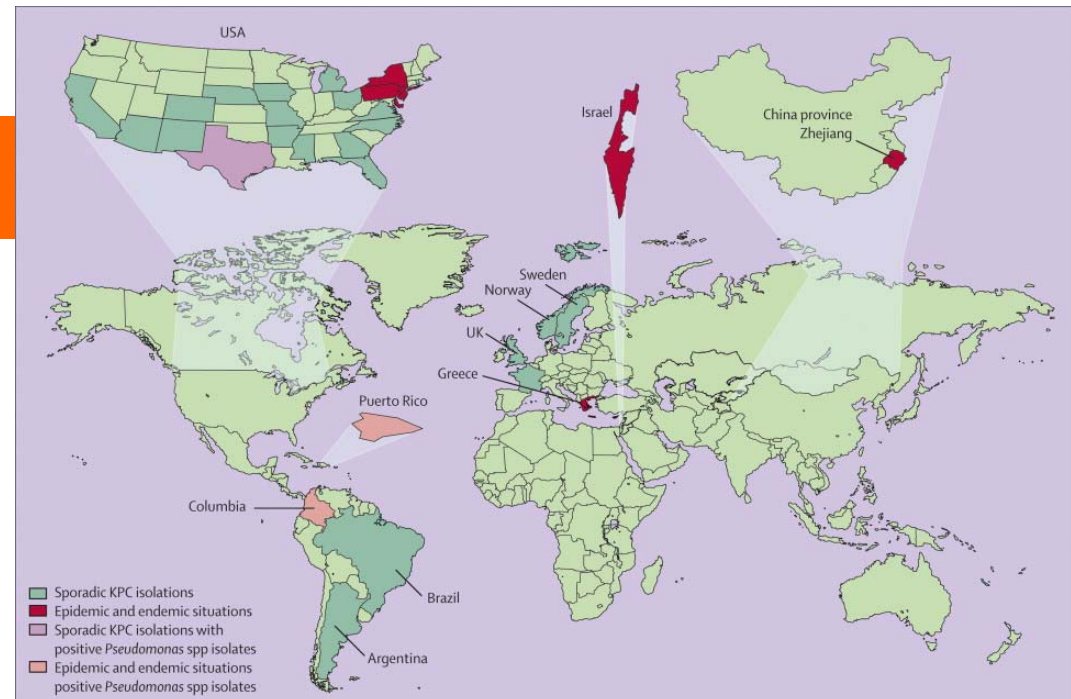
polimixina

tigeclicina

colistina

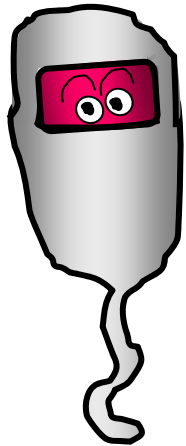
**KPC: comparsa in origine in USA
(1996)**

**Compare in Israele e si espande
rapidamente in loco e nel bacino del
Mediterraneo (Grecia→Europa)**



MECCANISMI BATTERICI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Azione sul bersaglio

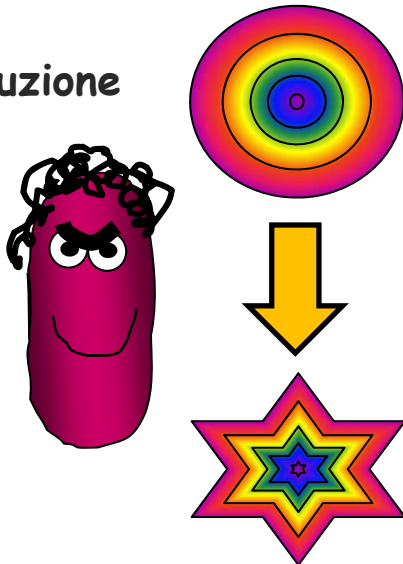


Inaccessibilità
(modificazione della
permeabilità cellulare)

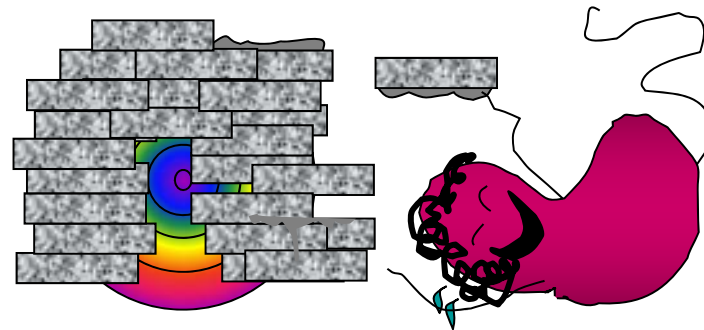


Modificazione

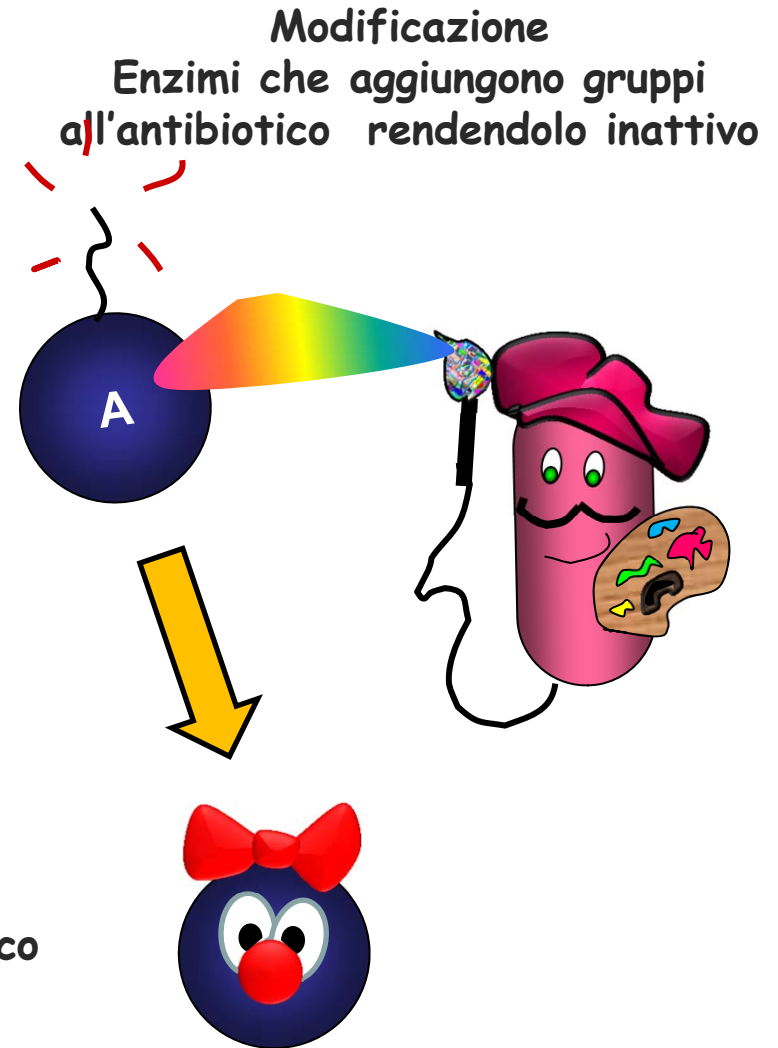
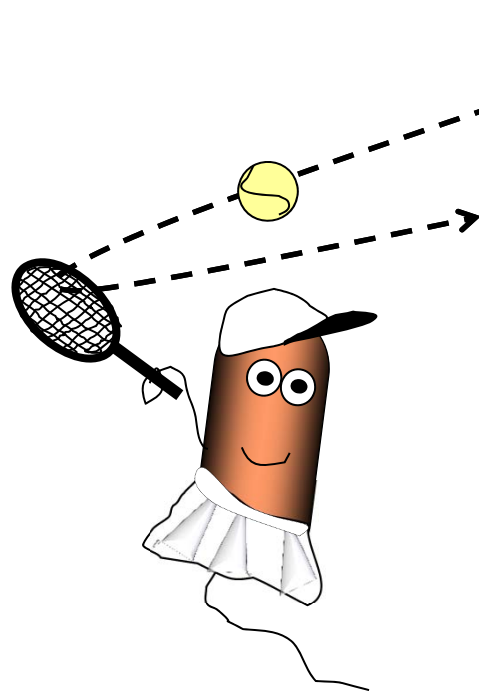
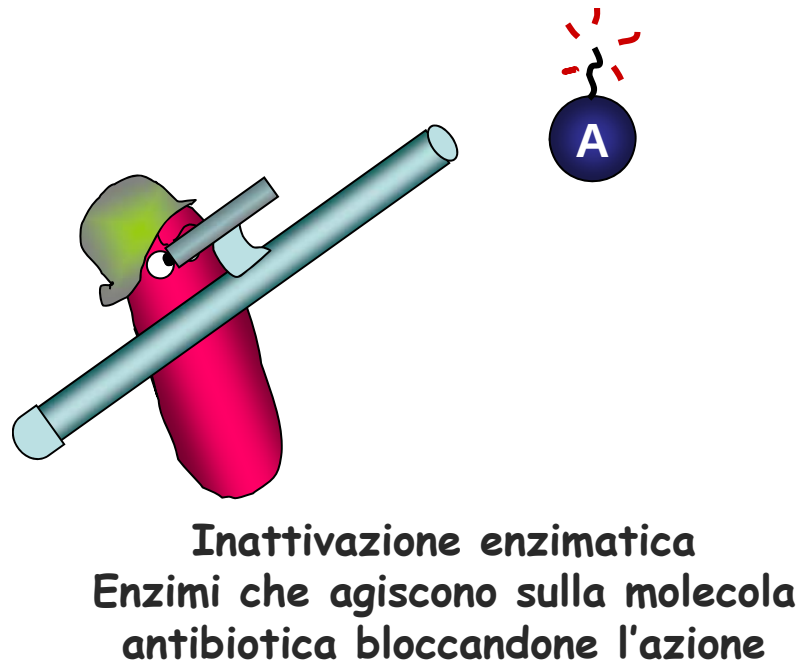
sostituzione

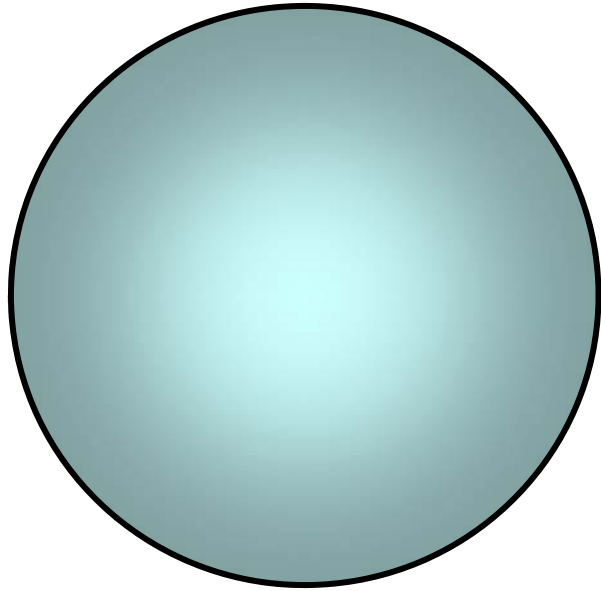


Protezione

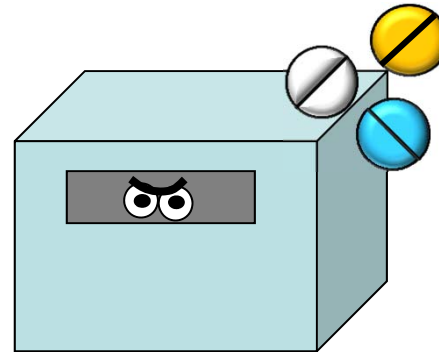


Azione sull'antibiotico



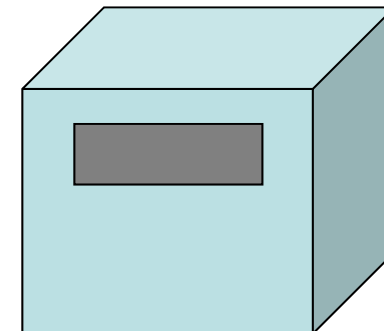
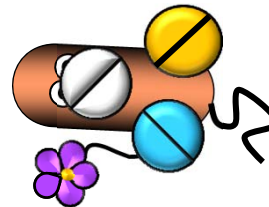


Un modo particolare di rendersi inaccessibile
è crescere in biofilm



all'interno del biofilm i batteri sono più
resistenti all'azione degli antibiotici

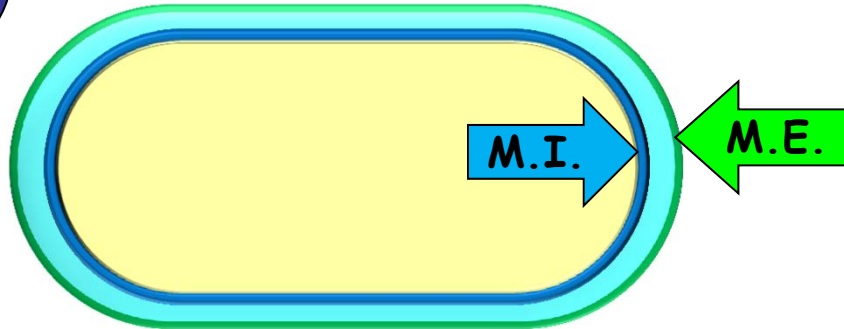
MA LA LORO SENSIBILITÀ
INTRINSECA RESTA
INALTERATA



MEMBRANE

La membrana interna è un bersaglio vitale in tutti i batteri:

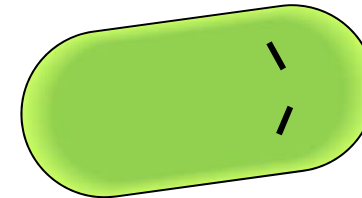
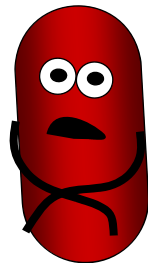
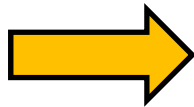
produzione di energia,
trasporto dei nutrienti



La membrana esterna (Gram-negativi),
delimita la cellula impedendo l'accesso
a molte molecole

LE POLIMIXINE

A basse dosi disorganizzano la M.E.



A dosi elevate provocano il collasso della M.I.

Le polimixine sono polipeptidi ciclici prodotte da *B. polymixa*

Sono attive soprattutto sui Gram-negativi (agiscono sulla membrana esterna)

usate soprattutto per uso topico per via della tossicità e della disponibilità di antibiotici più efficaci

L'insorgenza di ceppi multiresistenti (ceppi COS: Colistine Only Sensitive) ha ricondotto all'uso della colistina

Sono però già comparsi ceppi resistenti (*Klebsiella*) il cui meccanismo di resistenza non è noto

