

LA FARMACO-RESISTENZA

La **farmaco-resistenza** indica la capacità di un batterio di replicarsi quando in circolo vi è una concentrazione terapeutica di antibiotici.

Può essere dovuta a fattori:

- **Intrinseci**, come i *micoplasmi* che sono per natura privi di parete e sono quindi insensibili agli antibiotici che hanno un'azione mirata verso la parete batterica.
- **Acquisiti**, se derivano da mutazioni genetiche casuali sul cromosoma batterico, o da componenti genetiche esogene (elementi trasponibili o plasmidi).

Le **mutazioni sul genoma batterico** provocano una **trasmissione verticale** da cellula madre a cellule figlie. Quindi la resistenza nella specie evolve meno rapidamente. Sono rare poiché si hanno solo quando muta un gene che codifica per un bersaglio degli antibiotici (ex enzimi).

L'**acquisizione extracromosomica** (e successiva ricombinazione) di **plasmidi** o elementi **trasponibili** provoca invece una diffusione della farmaco-resistenza con **trasmissione orizzontale**, quindi più rapida. È stato visto che la trasmissione di farmacoresistenza può avvenire anche tra batteri di specie diverse.

MECCANISMI DI FARMACO-RESISTENZA

- Produzione di enzimi inattivanti il farmaco (beta-lattamasi). Si basa sull'acquisizione di geni che il batterio prima non aveva, così da esprimere un nuovo enzima che degrada il farmaco.
- Modificazione del bersaglio tramite mutazioni (mutazione delle subunità GyrA o GyrB)
- Diminuita permeabilità del farmaco o maggiore espulsione
- Inibizione della produzione della forma bioattiva del farmaco

Produzione di enzimi inattivanti il farmaco

I più noti sono le beta-lattamasi (agiscono sulla formazione del legame crociato tra i vari amminoacidi, il loro target è l'enzima transpeptidasi):

- **Beta lattamasi a serina**, sono più semplici da inattivare tramite acido clavulanico e sono le più frequenti. Ad esempio nell'Augmentin abbiamo amoxicillina e acido clavulanico.
- **Metallo beta-lattamasi**, sono più rare e non possono essere inibite da acido clavulanico. Hanno un più ampio spettro e sono presenti ad esempio nel batterio New Dheli, resistente anche ai carbapenemi.

Modificazione del bersaglio (target)

Mutazione sul gene che codifica per le DNA girasi o RNA polimerasi prese di mira dai farmaci

Permeabilità ed espulsione

Modificazione nelle strutture che determinano l'entrata e formazione di canali per l'espulsione. I farmaci che subiscono queste forma di resistenza sono macrolidi e tetracicline.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS E RESISTENZA AI BETA-LATTAMICI

1. Resistenza alla **penicillina** grazie a enzima **beta-lattamasi**
2. Produzione della **meticillina** in laboratorio mascherando l'anello beta-lattamico
3. Evoluzione della resistenza del batterio e nascita **dell'MRSA** (meticillin resistant Staphylococcus Aureus). Questi MRSA hanno una resistenza a tutti i beta lattamici, anche alle cefalosporine e vengono **trattati con vancomicina**.

4. Negli anni 90 un gruppo di **enterococchi** ha presentato resistenza alla vancomicina (VRE) e tramite plasmidi la resistenza si è diffusa agli stafilococchi nei primi anni 2000.

RESISTENZA AI CARBAPENEMI

Grazie alla produzione delle **carbapenemasi**, della famiglia delle **metallo beta-lattamasi**. Trasferibile tramite plasmidi.

Klebsiella pneumoniae negli anni '90.

Batterio **New Dheli** metallo-beta-lattamasi che dà infezione nel sangue, sepsi e morte.