SUPERBATTERI

CAPIRLI PER COMBATTERLI!



ISTITUTO PASTEUR ITALIA
FONDAZIONE CENCI BOLOGNETTI

Cosa sono gli antibiotici
e come possiamo salvarne
l'efficacia.

Anna Teresa Palamara, Stefania Stefani
Cecilia Ambrosi, Tancredi M. Pentimalli, Daniela Scribano

PREMESSA

Seguendo le orme del grande scienziato Louis Pasteur, uno dei padri della Microbiologia moderna, **da oltre 100 anni gli Istituti Pasteur nel mondo sono impegnati nella lotta contro le malattie infettive**. L'Istituto Pasteur Italia non solo porta avanti la ricerca biomedica volta a migliorare la salute di tutti, ma è anche fortemente impegnato nella **diffusione della cultura scientifica fra le nuove generazioni**.

È proprio nell'ambito della divulgazione scientifica e grazie all'incontro con i ragazzi del **Rotaract Club Roma Tirreno Monte Mario**, che nasce il progetto **"DisARM - combattiamo l'Antibiotico Resistenza"**, di cui questo volume costituisce il primo passo.
Il libro si propone di descrivere, con un linguaggio semplice e accessibile, il fenomeno



dell'antibiotico-resistenza - evento naturale che, a causa dell'uso scorretto degli antibiotici, è diventato uno dei problemi più critici per la nostra società - e di fornire al contempo suggerimenti utili per arginarlo.

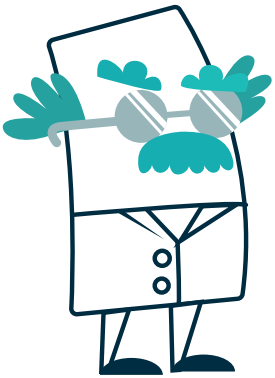
Un ringraziamento particolare va ai professionisti del **Rotary Roma Capitale e ai 25 Rotaract Club** che hanno aderito al Progetto, contribuendo al successo di questa ambiziosa iniziativa.

Prof.ssa Angela Santoni
Direttore Scientifico Istituto Pasteur Italia

Tancredi Massimo Pentimalli
Laureando in Medicina e Chirurgia
Università di Roma 'La Sapienza'



Con gli antibiotici abbiamo salvato milioni di vite... ma abbiamo dimenticato che i batteri sono abituati a resistere e lo fanno sempre meglio! Che fare...Che fare...



TAVOLA

1

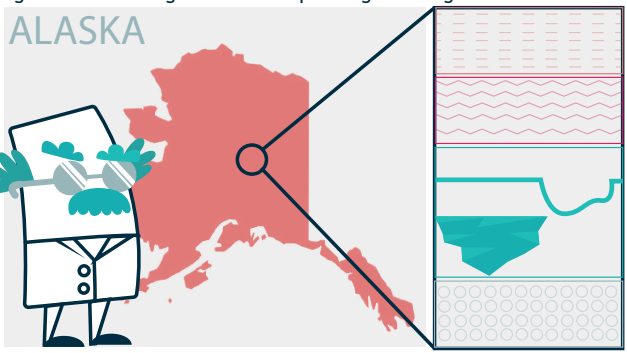
LA **RESISTENZA** AGLI ANTIBIOTICI È UN FENOMENO ANTICO E NATURALE PER I **MICRORGANISMI**

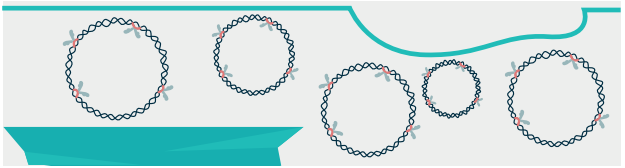
I **Batteri** rappresentano la forma di vita più primitiva del nostro pianeta. **La loro straordinaria capacità di sopravvivere è in gran parte dovuta all'abilità di resistere e adattarsi ai cambiamenti ambientali**. La chiave del loro successo evolutivo è l'estrema facilità con cui modificano il proprio codice genetico.

Modificando il DNA, tramite piccoli cambiamenti nei "mattoni" che lo costituiscono (mutazioni) e/o tramite scambio di frammenti genici più o meno lunghi (ricombinazioni), riescono a produrre tutte le sostanze necessarie per sopravvivere in un determinato ambiente e difendersi da attacchi esterni. Quando l'ambiente cambia, i batteri sono pronti in genere a modificarsi con grande velocità. Quelli che non riescono ad adattarsi soccombono, quelli che si adattano con più facilità riescono a sopravvivere e a moltiplicarsi. Questa si chiama "selezione naturale".

Gli antibiotici sono sostanze capaci di uccidere i batteri o di bloccarne la crescita. Molti di essi sono prodotti dagli stessi microrganismi

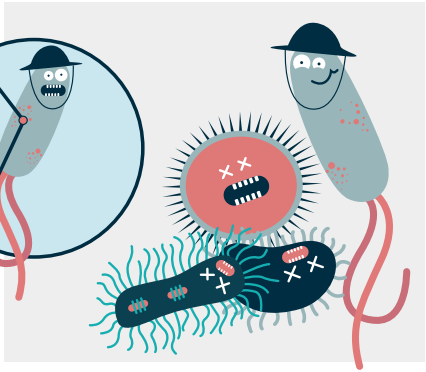
I geni di resistenza agli antibiotici scoperti negli antichi ghiacciai







I batteri resistenti sopravvivono!



che, per “farsi spazio” e guadagnare sostanze nutritive, tentano di uccidere i propri vicini. Gli antibiotici esercitano quindi una grossissima “pressione selettiva” sui batteri: il batterio che non si adatta a resistere, è un batterio morto! Per questo, tutte le modifiche del DNA che rendono i batteri capaci di resistere agli antibiotici rappresentano un vantaggio selettivo per quelli che le possiedono.

La resistenza agli antibiotici è un fenomeno antichissimo, comparso molto prima della scoperta degli antibiotici e del loro uso da parte dell’uomo. Alcuni ricercatori sono riusciti a isolare del DNA, appartenente a microrganismi, da una zona profonda all’interno del ghiacciaio dell’Alaska. Questo DNA risaliva a circa 34.000 anni fa e i ricercatori, con grande sorpresa, si sono accorti che in questo DNA erano presenti alcuni geni di resistenza agli antibiotici! Ancora più sorprendente è stato trovare alcuni di questi geni che oggi, dopo 34.000 anni, noi usiamo e ben conosciamo.

Questa è stata la dimostrazione definitiva che la resistenza agli antibiotici è un fenomeno naturale e molto antico. Ma cerchiamo di capire meglio perché i geni di resistenza sono così arcaici. I batteri popolano la Terra da circa 3 miliardi di anni e sono in grado di colonizzare qualsiasi ambiente.

Per conquistare la loro nicchia ecologica, possono produrre delle sostanze tossiche per altri batteri o altri microrganismi che, a loro volta, rispondono

cercando di resistere. Queste sostanze sono proprio antibiotici naturali o molecole ad essi molto simili. Per questo, i geni di resistenza agli antibiotici sono una delle forme più primordiali di **lotta per la sopravvivenza!**





Figura 1. La scoperta di geni di resistenza nel DNA antico e quindi, prima dell'uso di antibiotici da parte dell'uomo, dimostra che i batteri, fin dall'antichità, si sono adattati a difendersi da sostanze tossiche prodotte da altri microrganismi. Esistono geni di resistenza (in rosso) nell'ambiente che si assemblano e si riarrangiano dando così un vantaggio ai batteri che li posseggono. Tali geni, possono muoversi attraverso le comunità microbiche raggiungendo anche i microrganismi che provocano malattie nell'uomo (patogeni, in rosa). L'uso degli antibiotici da parte dell'uomo, soprattutto se esagerato e improprio, amplifica enormemente la selezione di ceppi resistenti che non vengono uccisi e sono capaci di moltiplicarsi anche in presenza dell'antibiotico (pressione selettiva) (adattato da Stokes e Gillings, 2011. FEMS Microbiology Reviews, 35, 790–819, https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00273.x Riprodotta con l'autorizzazione del Professore Michael Gillings, Macquarie University, Australia).

TAVOLA

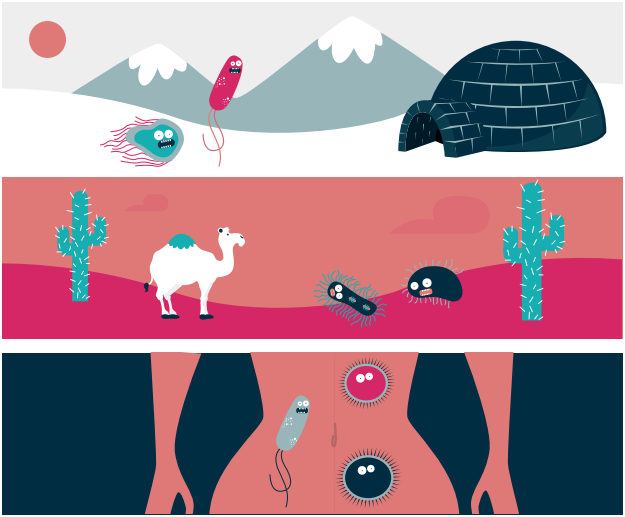
2

I BATTERI **SI ORGANIZZANO IN COMUNITÀ** E SI SCAMBIANO INFORMAZIONI UTILI: **SCOPRIAMO COME!**

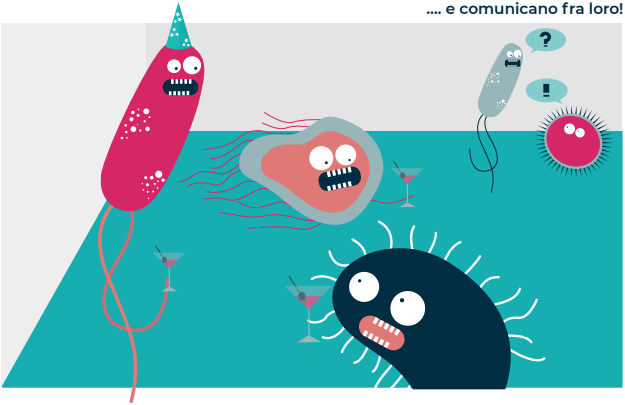
I batteri, insieme ad altri microrganismi, sono fondamentali per tutti gli ecosistemi. Sono gli organismi viventi più diffusi sulla Terra e colonizzano qualsiasi tipo di ambiente: dall'aria all'acqua, dal suolo a tutte le superfici, dall'uomo a tutti gli animali.

Questa capacità si basa sulla loro abilità ad adattarsi a qualsiasi condizione ambientale, e il loro impatto sugli ecosistemi è enorme. Ad esempio, i batteri che colonizzano l'intestino umano o animale (microbiota) favoriscono la digestione di alcuni cibi, forniscono sostanze necessarie per l'organismo e svolgono molte funzioni essenziali per la nostra salute. Ancora, i batteri decompositori che, nutrendosi di sostanze organiche provenienti da piante e animali morti, le rendono di nuovo disponibili in natura, in un processo chiamato "riciclaggio molecolare". **Cercare di distruggere tutti i batteri** presenti in un ambiente con trattamenti che vorrebbero "sterilizzare" tutto, **non sarebbe solo dannoso ma anche impossibile** per i motivi che diremo più avanti.

I batteri sono dappertutto...



.... e comunicano fra loro!



All'interno di ogni ecosistema, i microrganismi si organizzano in comunità microbiche i cui membri interagiscono tra loro in modo "competitivo" (alcuni cercano di scacciare altri) o "cooperativo" (tutti cercano di aiutarsi).

Quando c'è **competizione** per i nutrienti disponibili o per lo "spazio" nella nicchia ecologica, i batteri più "forti" producono sostanze tossiche (antibiotici) per eliminare i vicini. In questo caso, la straordinaria capacità di adattamento dei batteri li porta a cercare nuove nicchie ecologiche o a imparare a "corazzarsi" per difendersi e rimanere in vita.

Quando c'è **cooperazione**, i batteri parlano tra loro tramite il rilascio di molecole specifiche e, tutti i membri di una comunità che "sentono" queste molecole, possono coordinare le loro azioni per aumentare la probabilità di sopravvivenza. Inoltre, le informazioni utili per vivere meglio in un ambiente e per difendersi vengono trasferite a tutti i membri della comunità e anche ad altre famiglie batteriche! Ma come?

I batteri possono scambiarsi frammenti di DNA che contengono informazioni utili per tutta la popolazione. Questo processo, molto diffuso, si chiama **trasferimento genico orizzontale** e implica il trasferimento di geni da un batterio donatore a un batterio ricevente, anche se questo non è un suo discendente. I geni così acquisiti vengono inseriti nel genoma del batterio che li riceve, o all'interno del cromosoma (DNA che contiene per intero l'informazione genetica del

batterio), o all'interno di pezzi di DNA accessorio che si chiamano plasmidi.

Questi geni vengono quindi ereditati dai batteri "figli". In questo modo, tutti i membri di una famiglia e non solo, possono acquisire facilmente nuovi caratteri come, ad esempio, la capacità di utilizzare particolari nutrienti o la capacità di resistere a sostanze tossiche o antibiotiche prodotte da altri microrganismi.
Possiamo quindi dire che i batteri sono veramente solidali tra loro: basta che uno impari a diventare resistente perché l'informazione venga trasferita a tutti i vicini e ai discendenti!
Il trasferimento genico orizzontale può avvenire con diversi meccanismi, chiamati: **trasformazione, coniugazione e trasduzione** *(Figura 2)*.

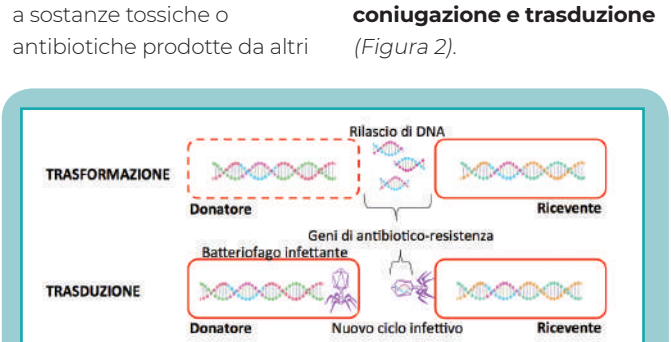


Figura 2. Trasferimento genico orizzontale tra due batteri.

Nel **meccanismo di trasformazione**, il batterio capta il materiale genetico che si libera nell'ambiente in seguito alla rottura di un altro batterio. Nella **coniugazione** il materiale genetico viene trasferito da un batterio a un altro attraverso un ponte, chiamato pilo coniugativo, che collega le due cellule batteriche.

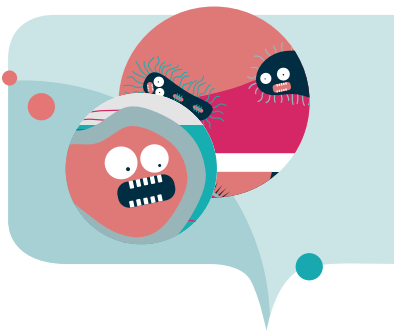
Il **meccanismo di trasduzione**, invece, coinvolge un altro microrganismo: un virus che riesce a moltiplicarsi solo all'interno di una cellula ospite, nel nostro caso, un batterio. Per questo il virus in questione è chiamato batteriofago. Durante il suo ciclo replicativo all'interno del batterio, il batteriofago può portare con sé del materiale genetico che poi trasferisce, con una nuova infezione, a un altro batterio.

A questi meccanismi, se ne può aggiungere un quarto, chiamato **trasposizione**, con il quale, all'interno dello stesso batterio, frammenti di DNA vengono trasferiti da una zona all'altra del cromosoma o su un plasmide. Questa capacità di muoversi fa sì che tali geni vengano anche chiamati "jumping genes" (geni che saltano). In particolare, il salto su plasmidi rende molto più facile il trasferimento delle informazioni ad altri batteri. Questi processi assumono una estrema importanza quando il trasferimento genico coinvolge i geni che trasportano informazioni sulla capacità di resistere agli antibiotici.

Abbiamo capito che la resistenza agli antibiotici è un fenomeno normale in natura; tuttavia questo evento è enormemente

accelerato **dall'uso eccessivo e spesso scorretto degli antibiotici** che esercitano una notevole "pressione selettiva".
Infatti, solo i batteri che sono riusciti a modificare il proprio DNA per difendersi dall'azione tossica dell'antibiotico riescono a sopravvivere, a moltiplicarsi e a trasferire l'informazione di resistenza ad altri batteri, con i meccanismi che abbiamo descritto. **Questo porta all'esplosione di geni di resistenza e alla loro diffusione a batteri che colonizzano l'ambiente, così come persone e animali** che non sono stati mai trattati con gli antibiotici!

Già **Alexander Fleming** aveva raccomandato, nel suo discorso di accettazione del premio Nobel nel 1945, un utilizzo corretto degli antibiotici raccontando questa storia:



"Il signor X ha mal di gola. Prende la penicillina ma a dosi tali da non uccidere gli streptococchi causa del mal di gola, ma sufficienti per renderli resistenti alla penicillina. Durante la malattia, il signor X infetta la moglie. La signora X sviluppa una polmonite ed è trattata con penicillina. Poiché gli streptococchi erano diventati resistenti alla penicillina, il trattamento fallisce e la signora X muore. Chi è il principale responsabile della morte della signora X? Ovviamente il signor X, il cui uso negligente della penicillina ha reso questo antibiotico inefficace".

TAVOLA

3

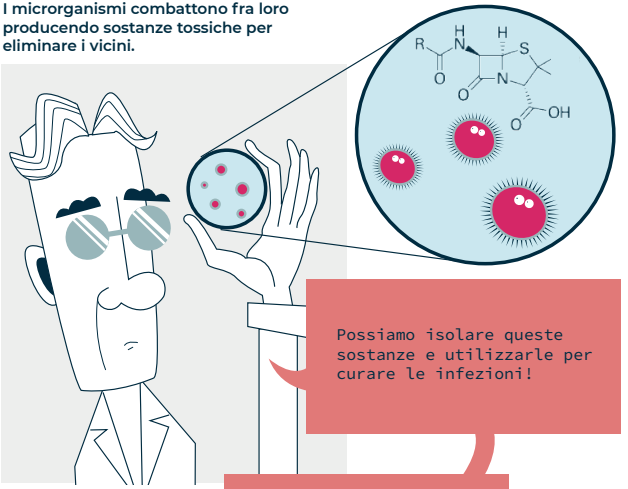
COSA SONO ESATTAMENTE **GLI ANTIBIOTICI?**

Gli antibiotici sono **molecole che uccidono i batteri** causa di una infezione **o ne bloccano la crescita**. Quelli utilizzati nell'uomo possono essere ottenuti direttamente da microrganismi (antibiotici naturali), oppure possono essere prodotti mediante sintesi chimica (antibiotici sintetici). Esistono anche molecole naturali modificate chimicamente (antibiotici semi-sintetici).

L'introduzione degli antibiotici nella pratica medica ha rappresentato una svolta fondamentale per la civiltà umana, salvando milioni di persone che prima morivano per infezioni polmonari, banali ferite, ecc. L'era antibiotica nacque con due famosi scienziati: **Paul Ehrlich e Alexander Fleming**.
Al primo si deve la scoperta di un derivato dell'arsenico che uccideva i batteri causa della sifilide (una malattia trasmessa per via sessuale che genera problemi molto gravi, estremamente diffusa all'epoca). Molto importante fu la scoperta che questa molecola "salvavita" era tossica per i batteri ma non per l'uomo: da qui il nome **Salvarsan**, che è una combinazione delle parole "salvezza" e "arsenico".

La scoperta della penicillina

I microrganismi combattono fra loro producendo sostanze tossiche per eliminare i vicini.





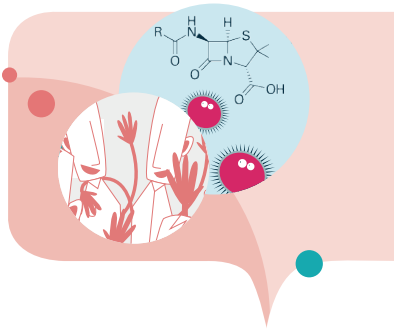
Nel 1928, **Alexander Fleming**, un microbiologo scozzese, stava studiando la crescita di batteri su apposite piastre chiamate Piastre di Petri. Si dice che, casualmente, dimenticò di coprirle, lasciandole esposte all'aria. Qualche giorno dopo, si accorse che nelle piastre erano cresciute delle muffe. Osservando meglio, si rese conto del fatto che dove si trovava la muffa, la crescita dei batteri si era completamente bloccata.

Fleming non si rese conto subito dell'importanza straordinaria della sua osservazione ma, da grande scienziato qual era, continuò le sue ricerche scoprendo che la muffa capace di uccidere i batteri era il *Penicillium notatum*; la sostanza "tossica" da esso prodotta fu quindi chiamata **penicillina**. Alexander Fleming non si fermò qui: aveva testato l'efficacia antibiotica della sostanza contro le infezioni causate da diverse specie batteriche come, ad esempio, lo stafilococco, lo pneumococco e altri batteri, ma non era in grado di produrla se non su piccola scala, a partire dalla coltivazione di muffe.

Passarono ancora molti anni e fu necessaria la collaborazione con **Howard Walter Florey** e **Ernst Boris Chain** (che con lui condivisero il premio Nobel per la scoperta) prima che la penicillina G fosse prodotta industrialmente e sperimentata sui soldati inglesi durante la Seconda Guerra Mondiale.

Da quel momento, iniziò un periodo di intensi studi scientifici volti alla scoperta e allo sviluppo di numerosi nuovi antibiotici; questo fu chiamato il periodo d'oro degli antibiotici.
Tra il 1940 e il 1962, più di 20 nuove classi di antibiotici furono rese disponibili sul mercato.

Molte di esse sono utilizzate a tutt'oggi. **Le malattie infettive sembravano sconfitte e invece... oggi è possibile ammalarsi per un'infezione provocata da microrganismi (batteri o funghi) resistenti a tutti gli antimicrobici esistenti!**
In aggiunta, la scoperta di nuovi antibiotici ha subito un drastico "calo di interesse" da parte delle aziende produttrici anche a causa della rapidità con cui i batteri sviluppano resistenze. Che fare?



Ad oggi non abbiamo molte soluzioni a questo problema!
Come dicevamo, gli antibiotici, insieme all'acqua potabile e ai vaccini, hanno dato un contributo fondamentale all'incremento della durata della vita umana.
Ma come funzionano gli antibiotici e perché colpiscono solo i batteri e non i virus?

Gli antibiotici sono capaci di danneggiare, in modo selettivo, molte delle strutture che costituiscono la cellula batterica, chiamata procariotica.

Queste sono sensibilmente diverse o addirittura assenti nelle cellule che compongono il nostro organismo, chiamate eucariotiche. **Le cellule batteriche**, ad esempio, **sono circondate da una** struttura, chiamata **parete cellulare**, che è assente nelle cellule del nostro organismo.

Si tratta di una barriera rigida, che è fondamentale per la protezione dei batteri dall'ambiente circostante e dunque per la loro sopravvivenza. **Molti antibiotici** importanti (ad esempio le penicilline e i suoi derivati) **bloccano la sintesi della parete cellulare causando la morte dei batteri. Altri** antibiotici **bloccano** specificamente **la sintesi delle proteine o del DNA batterico**, sfruttando anche qui le differenze notevoli che hanno rispetto alle nostre cellule.
Perché gli antibiotici non sono efficaci nelle malattie provocate da virus come l'influenza o il raffreddore? Semplicemente **perché i virus NON sono cellule! NON hanno** quindi **parete cellulare, NON sono capaci di sintetizzare autonomamente proteine o DNA**. Non esiste quindi alcuna possibilità che un antibiotico sia efficace contro un virus!

Gli antibiotici sono dunque un bene prezioso per combattere le malattie provocate da batteri patogeni come, ad esempio, la polmonite, la meningite e la gastroenterite. **Bisogna averne cura e utilizzarli nel modo giusto** e solo quando servono! **Assumerli troppo e male, significa infatti solo aumentare**

la selezione e la moltiplicazione di batteri resistenti a tutti gli antibiotici.
"Contro i batteri **MULTIRESISTENTI** (così si chiamano quelli resistenti a numerosi antibiotici ad oggi disponibili) non abbiamo armi!".
E questo può farci tornare in era pre-antibiotica.

Alexander Fleming stesso si accorse che i batteri erano in grado di sopravvivere se la penicillina era usata per tempi non sufficienti o a dosi troppo basse. Dopo un anno dal ricevimento del premio Nobel per la Medicina, Fleming pubblicò un articolo in cui esprimeva tutta la sua preoccupazione per l'aumento di resistenza di diversi isolati di stafilococco che erano diventati insensibili alla penicillina, aggiungendo che "non esiste probabilmente un



farmaco a cui, in alcune circostanze, i batteri non possano reagire acquisendo in qualche modo la resistenza".

Nasce il concetto di antibiotico-resistenza, per indicare il fatto che l'antibiotico perde la sua efficacia nell'inibire la crescita batterica e, quindi, i batteri riescono a moltiplicarsi anche in presenza di concentrazioni di antibiotico che vengono comunemente utilizzate per trattare un'infezione.

TAVOLA

4

COME FANNO I **BATTERI RESISTENTI** A **"DISARMARE"** GLI ANTIBIOTICI?

I batteri ricorrono in genere a una o più "strategie intelligenti" per resistere agli antibiotici:

1. La prima, che risponde al noto detto **"la miglior difesa è l'attacco"**, consiste nella produzione di sostanze (nel caso specifico enzimi), che tagliano o disattivano le molecole di antibiotico;

2. La seconda, che risponde all'obiettivo di **"corazzarsi" e "rendersi impermeabili"**, consiste nel circondarsi di una sostanza appiccicosa (biofilm) che non lascia penetrare l'antibiotico, oppure chiudere i canali che gli antibiotici potrebbero utilizzare per entrare nella cellula;

3. La terza, che risponde all'obiettivo di **"buttare fuori di casa il nemico"** consiste nell'attivare vere e proprie pompe molecolari che riconoscono l'antibiotico e lo "sputano fuori" dalla cellula (pompe di efflusso);

4. La quarta, che risponde all'obiettivo di **"rendere irriconoscibile il bersaglio"**, consiste nel modificare il sito

molecolare su cui l'antibiotico dovrebbe legarsi;

5. La quinta, che risponde all'obiettivo di **"cercare di sopravvivere anche se colpiti"**, consiste nell'utilizzare delle vie alternative a quelle danneggiate dall'antibiotico per sintetizzare i metaboliti necessari. Come dire: se vengo colpito alla mano destra, imparerò a utilizzare la sinistra.



Alcuni esempi possiamo trovarli nel modo in cui alcuni batteri neutralizzano la penicillina e tutti gli antibiotici che hanno una struttura chimica simile (anello beta-lattamico): questi vengono letteralmente tagliati da una proteina prodotta dai batteri (beta-lattamasi).
Altri batteri sono capaci di modificare l'antibiotico, producendo molecole che aggiungono nuovi "pezzi" alla sua struttura chimica. È il caso del cloramfenicolo che, con questo meccanismo, non riesce più a legarsi sul suo bersaglio.

Moltissimi esempi potrebbero essere fatti, ma tutti ci portano a concludere che un batterio non ucciso dall'antibiotico, non solo impara a difendersi con svariati meccanismi, ma è capace anche di trasmettere le informazioni necessarie a resistere a molti altri batteri vicini e lontani!

Nel caso di infezioni causate da batteri, è quindi **molto importante utilizzare gli antibiotici giusti, alle dosi giuste e per i tempi necessari a uccidere o a bloccare la crescita dei batteri**.

Utilizzare un antibiotico senza rispettare scrupolosamente le indicazioni per un suo utilizzo corretto, significa "aiutare" i batteri ad acquisire meccanismi di resistenza e a diminuire sempre più la lista di antibiotici efficaci.

Allo stesso tempo, è importantissimo sostenere la ricerca di nuove strategie "intelligenti" tese a combattere i batteri che provocano malattie (patogeni), senza danneggiare i moltissimi batteri "amici" che sono indispensabili al buon funzionamento del nostro organismo.



GLI **ANTIBIOTICI,** GLI ANIMALI E L'AMBIENTE

TAVOLA

5

Gli antibiotici sono usati anche dai veterinari per curare le infezioni degli animali domestici o di quelli da allevamento.

Fino a qualche anno fa, alcuni antibiotici venivano utilizzati, a piccole concentrazioni, negli animali da allevamento come "promotori" della crescita, in quanto si riteneva fossero capaci di provocare un aumento della massa corporea. Fortunatamente, già da 20 anni l'Unione Europea ha vietato l'uso di antibiotici come promotori della crescita animale anche per cercare di mettere un freno alla selezione e diffusione di batteri resistenti.

La diffusione dell'antibiotico-resistenza è ulteriormente favorita dall'uso delle stesse classi di antibiotici che vengono utilizzate per l'uomo in ambito veterinario. Questa pratica potrebbe infatti aumentare la rapidità con cui un nuovo antibiotico messo in commercio seleziona batteri resistenti, diventando così inutilizzabile in breve tempo. Per contrastare questo fenomeno, l'utilizzo degli antibiotici negli animali è stato messo sotto stretto controllo.

Abbiamo abusato degli antibiotici in tutti gli ambienti.





Ad esempio, il ritiro di alcune classi di antimicrobici dagli allevamenti europei, ha ridotto in maniera importante i batteri resistenti a tali classi, rendendo così questi antibiotici di nuovo disponibili per l'uso clinico umano.

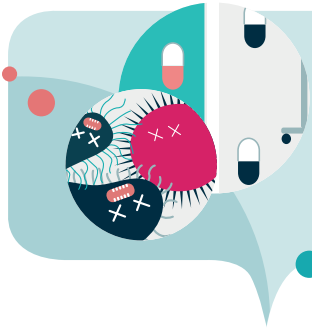
Un ulteriore approccio per limitare la diffusione dell'antibiotico resistenza riguarda la modifica delle pratiche di allevamento intensivo che mirano a produrre alimenti in grandi quantità e a costi contenuti. Purtroppo esse contribuiscono all'aumentata probabilità di trasmissione di infezioni tra animali e dagli animali all'uomo, e quindi inducono l'utilizzo di antibiotici. Applicare buone pratiche igieniche, ormai messe a punto e sperimentate da tempo, può ridurre sensibilmente il rischio di infezioni e quindi l'uso massivo di antibiotici.

Queste "buone pratiche" aiuterebbero a contenere la selezione di batteri resistenti agli antibiotici e alla loro diffusione nell'ambiente. Infatti, proprio l'ambiente (suolo e acque), che contiene batteri resistenti, rappresenta uno strumento di diffusione di questi all'interno della comunità (famiglia, colleghi di lavoro, compagni di scuola, ecc.) e degli ospedali (pazienti e operatori sanitari).

Qui microrganismi resistenti provenienti dall'uomo e dagli animali possono facilmente scambiarsi geni di resistenza (*Figura 3*).

Questo circolo vizioso crea microrganismi Multiresistenti o **"Superbugs"**.

Solo pochissimi antibiotici, a volte nessuno, sono in grado di sconfiggere i “Superbugs” che contengono ed esprimono numerosi geni di antibiotico-resistenza.



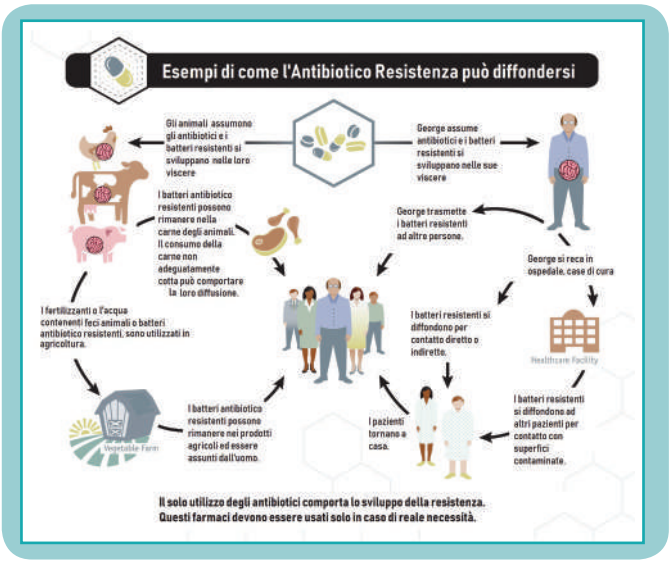


Figura 3. Esempi di come l’antibiotico-resistenza può diffondersi. Riprodotta con l’autorizzazione della Dr.ssa Melissa Brower, Centers for Disease Control (CDC), Stati Uniti.

TAVOLA

6

ANCHE I BATTERI SONO **GLOBALIZZATI**!

I rapporti recenti del **World Health Organization** (WHO) sulla situazione globale della resistenza agli antibiotici (https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/) hanno disegnato una mappa davvero inquietante: **ci sono interi continenti** (quello asiatico ne è un esempio) **che presentano percentuali di batteri resistenti superiori all'80%.**

L'idea che il problema sia confinato a un solo continente, è ben lontana dall'essere vera: i movimenti internazionali delle popolazioni sono una componente integrante del processo di globalizzazione. La rapidità e la facilità di spostamento delle persone aumenta il rischio di importare e/o scambiare batteri multiresistenti.

Un esempio di "globalizzazione" di batteri patogeni resistenti agli antibiotici, è lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), responsabile di infezioni in vari distretti corporei e con gravità diversa. Particolari cloni di questa specie sono ampiamente diffusi negli ospedali e, più recentemente, nelle

I batteri viaggiatori



comunità (case di riposo, istituti per la riabilitazione). La resistenza alla meticillina, insorta alla fine degli anni '60 negli Stati Uniti e diffusasi rapidamente in tutto il mondo, è un marker di resistenza di questo microrganismo, il quale ha acquisito un pezzo di DNA di origini sconosciute che alberga sia i geni che codificano la resistenza alla meticillina, che quelli che conferiscono resistenza ad altri antibiotici.

La diffusione enorme di MRSA, a partire da pochi cloni batterici, è un classico esempio di "globalizzazione" di ceppi resistenti.

Ancora più importante è stata l'insorgenza della resistenza ai carbapenemici (un particolare tipo di beta lattamamico che inibisce la parete betterica) nel batterio *Klebsiella pneumoniae*: tra i vari geni di resistenza che di *K. pneumoniae* l'enzima chiamato New Delhi metallo-beta lattamasi (NDM) è stato identificato per la prima volta in India ed ora è diffuso in tutto il mondo.

Questi geni sono spesso localizzati su elementi genetici mobili, in questo caso plasmidi, responsabili della loro diffusione globale!

Oggi le persone e le merci viaggiano tantissimo!

La quantità, la rapidità e la complessità dei movimenti internazionali rendono estremamente difficoltoso il controllo dei microrganismi multiresistenti.

La loro tracciabilità è resa più difficile dal fatto che, a volte, essi colonizzano organi e apparati di persone sane,

senza dare manifestazioni patologiche, mentre provocano **patologie molto gravi in pazienti fragili**, spesso ricoverati negli ospedali e nelle comunità.



ANTIBIOTICO-RESISTENZA:
COSA FARE ORA?

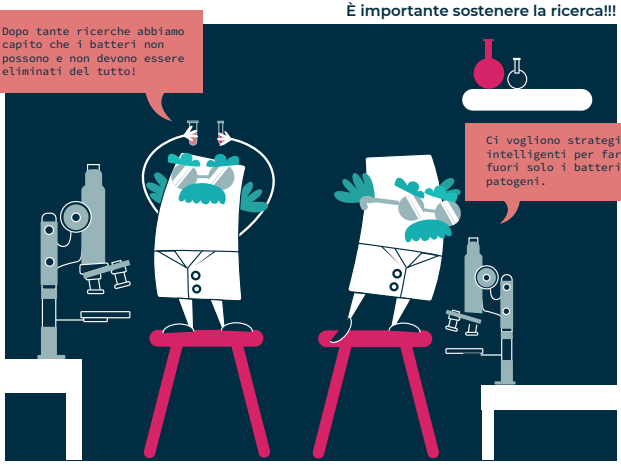
TAVOLA

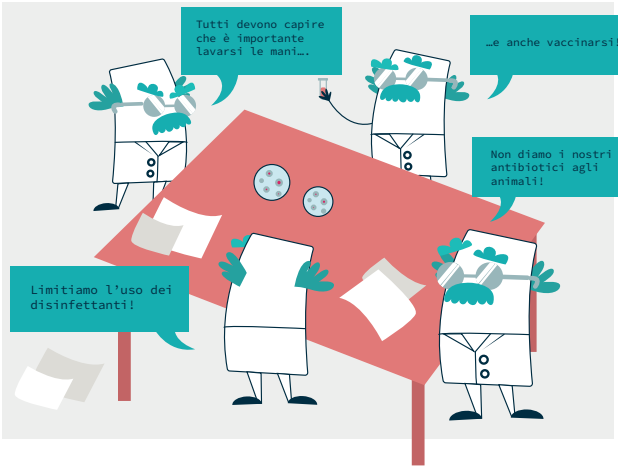
7

L'antibiotico-resistenza causa la perdita di efficacia di molti importanti antibiotici di uso clinico. Questo fenomeno ha conseguenze estremamente gravi: è stato calcolato, ad esempio che, ogni anno, nel mondo **muoiono circa 700.000 persone a causa di infezioni causate da batteri multiresistenti**. L'entità del problema è ora riconosciuta a livello mondiale, tanto da meritare una riunione straordinaria dell'assemblea ONU. Sulla base dei dati noti ad oggi, l'attuale report sul fenomeno ha previsto che, **entro il 2050, 10 milioni di persone all'anno perderanno la vita a causa dell'antibiotico-resistenza**, con un costo totale di 100 miliardi di dollari.

Il problema è reso ancora più importante dalla diminuzione della ricerca e dello sviluppo di nuovi antibiotici: in quest'ultimo ventennio, infatti, sono state immesse nel mercato meno di una decina di nuove molecole.
L'allarmismo non è mai utile, ma tutta la comunità scientifica è d'accordo sul fatto che sia indispensabile individuare soluzioni

È importante sostenere la ricerca!!!





che possano almeno rallentare il fenomeno e, poiché i microrganismi viaggiano liberamente, le soluzioni devono essere necessariamente adottate in modo coordinato a livello internazionale.

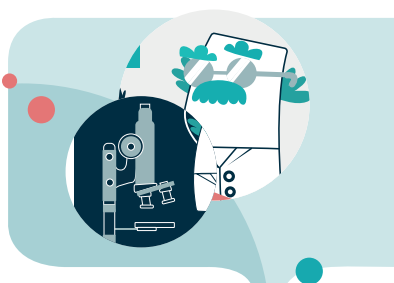
Non ci sono dubbi che sia necessario un cambiamento radicale nel modo in cui gli antibiotici vengono prescritti e consumati, proprio per preservarne l'efficacia il più a lungo possibile e avere il tempo di studiare nuove molecole e nuove strategie per combattere i "Superbugs".
In Italia è stato stilato il **piano nazionale di contrasto dell'antibiotico-resistenza** (PNCAR) che si allinea con le molteplici strategie descritte dal World Health Organization (WHO) e dall'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).

Tra gli obiettivi principali previsti dal piano PNCAR ricordiamo:

1. **ridurre** la domanda di antibiotici evitando di utilizzarli qualora non necessari e usandoli solo dietro prescrizione medica e seguendo accuratamente le modalità indicate;
2. **sensibilizzare** l'opinione pubblica a tutti i livelli;
3. **educare** al lavaggio delle mani come presidio importante per prevenire le infezioni;
4. **migliorare** le condizioni igienico-sanitarie;
5. **implementare** i protocolli di sorveglianza globale del consumo degli antibiotici nell'uomo e negli animali e della circolazione dei ceppi batterici resistenti;
6. **introdurre**, nei laboratori di Microbiologia, metodi rapidi per la diagnosi di infezioni gravi, al fine di

ridurre i tempi di utilizzo di terapie antibiotiche non guidate da una accurata diagnosi e arrivare nel minor tempo possibile alla selezione dell'antibiotico appropriato per combattere quel determinato batterio;

7. **promuovere** la prevenzione, soprattutto mediante la somministrazione di vaccini, ove disponibili.



Le azioni proposte, che probabilmente non riusciranno singolarmente a risolvere il problema, richiedono comunque sforzi congiunti e investimenti importanti. Contemporaneamente è assolutamente indispensabile investire in ricerca e innovazione per lo sviluppo di molecole e strategie antimicrobiche innovative al fine di selezionarne un numero sempre maggiore e di efficacia duratura.

Rilanciare la ricerca su strategie innovative per combattere selettivamente i batteri antibiotico-resistenti causa di malattie senza uccidere contemporaneamente i batteri "buoni", è fondamentale se vogliamo provare a cambiare il nostro approccio al problema.

La sensibilizzazione verso l'antibiotico-resistenza, ora diventata un'incombenza di tutti i governi, deve indurre

una responsabilizzazione in modo che tutti i paesi possano farsi carico di sostenere questo cambiamento negli **investimenti futuri sia in ambito bio-medico, ma anche in agricoltura, zootecnia e ambiente.**

I singoli cittadini dovrebbero prendere molto sul serio le indicazioni circa la necessità di avere una prescrizione medica prima di acquistare o assumere antibiotici, così come dovrebbero acquisire una maggiore sensibilità nell'uso di antibiotici negli animali domestici.

In ogni caso, **l'assunzione di un antibiotico dovrebbe SEMPRE essere preceduta da un'analisi microbiologica** che identifichi il batterio causa dell'infezione e indichi l'antibiotico efficace.

Parallelamente, a livello sociale, l'accesso globale all'assistenza sanitaria e la diffusione della pratica vaccinale sono di fondamentale importanza per controllare e contrastare la diffusione delle malattie infettive.

Infine, è indispensabile mantenere un efficiente sistema di sorveglianza delle malattie infettive, così come delle resistenze agli antibiotici anche in ambito veterinario e ambientale, per poter seguire l'evoluzione dei ceppi resistenti e i loro "spostamenti" a livello globale.



E NOI COSA POSSIAMO FARE??

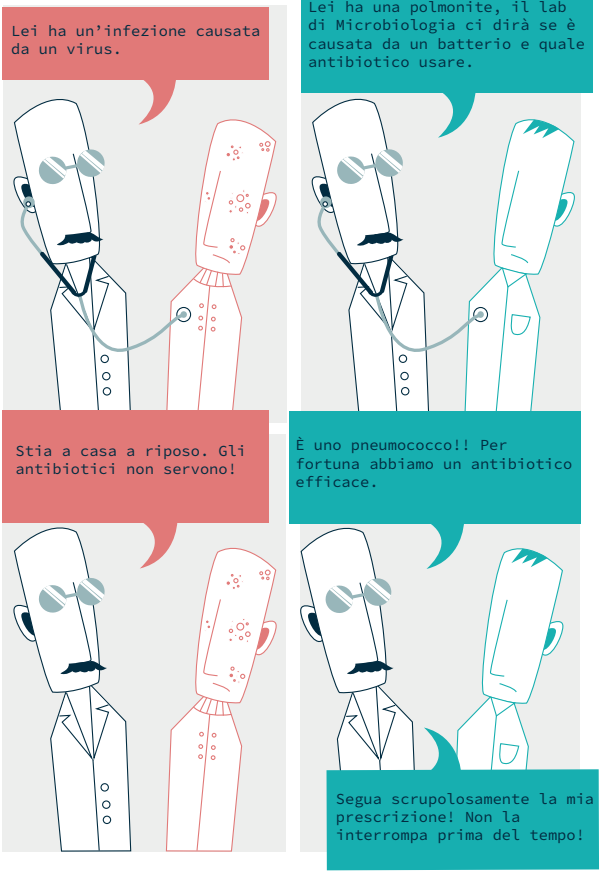
TIENIAMO LE MANI PULITE!

Laviamo le mani con una certa frequenza (senza diventare maniaci) e soprattutto dopo aver starnutito: con uno starnuto si emettono più di 40.000 microgocce di saliva (vapore acqueo) in grado di rimanere sospese in aria per ore e di veicolare milioni di microrganismi tra cui batteri! Questo vale anche quando tossiamo. Qualora non fosse possibile utilizzare l'acqua, usiamo pure presidi disinfettanti, salviettine ecc., ma ricordiamo che il loro uso non deve essere continuativo perché potrebbe danneggiare i batteri che risiedono sulla nostra cute!

In caso di sospetta malattia di origine batterica (ad esempio una sospetta polmonite) **dobbiamo recarci dal medico per una visita**; il medico prescriverà un'analisi per identificare il microrganismo che sta causando i sintomi (diagnosi microbiologica) e per verificare a quali antibiotici esso è sensibile (antibiogramma). Successivamente, dobbiamo seguire attentamente la prescrizione del medico e non dimenticare di prendere l'antibiotico all'ora indicata!

Tutti noi, nel nostro quotidiano, possiamo "salvare" l'efficacia dei nostri antibiotici!

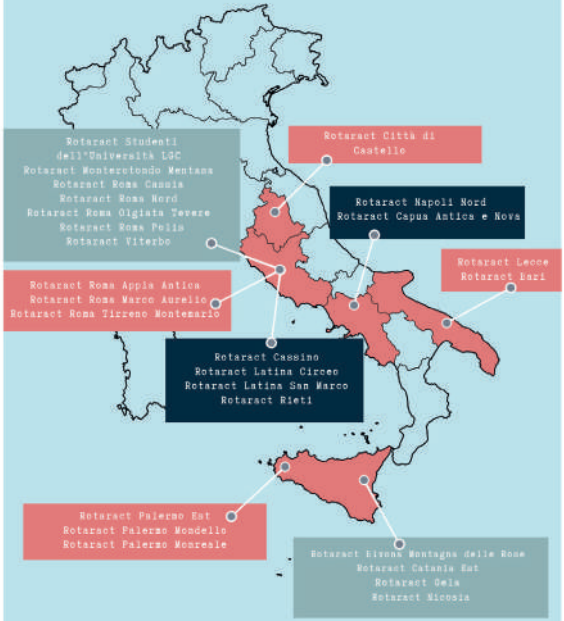
Antibiotici: usiamoli bene!



Un ringraziamento particolare va ai ragazzi del Rotaract Club Roma Tirreno Monte Mario, ai professionisti del Rotary Roma Capitale e ai 25 Rotaract Club che hanno aderito al Progetto, contribuendo al successo di questa ambiziosa iniziativa.

Angela Santoni
Direttore Scientifico Istituto Pasteur Italia

I NOSTRI PARTNER ROTARACT



Si ringraziano gli autori

Anna Teresa Palamara
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma; Istituto Pasteur Italia Fondazione Cenci Bolognetti

Stefania Stefani
Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università di Catania

Cecilia Ambrosi
IRCCS San Raffaele Pisana, Università Telematica San Raffaele Roma

Tancredi Massimo Pentimalli
Università di Roma 'La Sapienza'

Daniela Scribano
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma; Dani Di Giò Fondazione-Onlus, Roma

Fotografie a cura di

Prof. Michael Gillings, Macquarie University, Australia
Dr.ssa Melissa Brower, Centers for Disease Control (CDC), Stati Uniti.

Illustrazioni a cura di

Martina Latini

Progetto grafico, editing e stampa

Mela Communication