

Webinar gratuito

Antimicrobico-resistenza, cure e ambiente #4

Batteri connessi

MARTEDÌ 15 GIUGNO 2021
ORE 14:30 - 18:30
crediti ECM n. 4

con il patrocinio di:

scroggiamola insieme! ANIMO CHOOSING WISELY ITALY ERI ISS Toscana Regione Toscana SSI

Ambiente e antibiotico-resistenza

Luciana Migliore

Prof. di Ecologia ed ecotossicologia
Università di Roma "Tor Vergata" - Dipt. Biologia
luciana.migliore@uniroma2.it
www.ecomicro.it



Cosa sono gli antibiotici?

... la prospettiva dell'Ecologia

antibiotico

Vocabolario on line

Crea un ebook con questa voce | Scaricalo ora (0)

Condividi    

antibiotico agg. e s. m. [dall'ingl. *antibiotic*, der. di *antibiosis* «antibiosi», secondo l'agg. gr. βιωτικός (v. -biotico)] (pl. m. -ci). – 1. agg. Che si riferisce all'antibiosi: *azione antibiotica*. 2. s. m. Nome generico di sostanze, di struttura chimica molto complessa (penicillina, streptomicina, tetraciline, ecc.), capaci di impedire la crescita o la sopravvivenza di microrganismi (talora anche di altre cellule viventi), prodotte esse stesse nel loro metabolismo da altri microrganismi, agiscono in alcuni casi inibendo la crescita della parete cellulare, in altri interferendo con il meccanismo della sintesi proteica dei batteri.



Cosa sono gli antibiotici?

Sono composti chimici di *origine naturale* (sintetizzate da batteri e funghi) o di *origine semi-sintetica* (per modifica chimica di una struttura chimica naturale) dotati di attività **batteriostatica o battericida**

... ma perché i microbi producono antibiotici?



Perché i microbi producono gli antibiotici?

Per liberarsi di possibili competitori quando le risorse sono limitate, cioè per vincere la **competizione**

La competizione secondo Philips (1955):

- **Perfetta** → se c'è esclusione del competitore
- **Imperfetta** → se *NON* c'è esclusione
- **Iperperfetta** → efficiente, con notevoli effetti nocivi, dovuti alla produzione di antibiotici e di metaboliti secondari

Competizione chimica o allelopatia

L'esclusione di altri individui per mezzo di sostanze tossiche che agiscono anche a distanza:

- **è una caratteristica dei microrganismi** (batteri e funghi)

- **è comune nelle piante terrestri**

Pini (terpeni degli aghi)

Noci (juglone, fitotossina radicale)

Salvia (margini di area nuda)

Eucalipti (oli per incendi)

- **è presente forse anche negli animali**

alcuni parassiti escluderebbero altri parassiti inducendo una risposta immunitaria specifica da parte dell'ospite...






Cos'è la selezione naturale?

selezione naturale

Enciclopedia on line

Crea un ebook con questa voce | Scaricalo ora (0)

Condividi    

selezione naturale  Meccanismo evolutivo proposto dal naturalista britannico C.R. Darwin nell'ambito della sua teoria dell'evoluzione ed esposto nel libro *Sull'origine delle specie per selezione naturale* (1859). Darwin, osservando le differenze fra specie affini viventi nelle diverse isole dell'Arcipelago delle Galápagos, si convinse che la lenta modificazione delle specie, la loro evoluzione, quindi, era dovuta principalmente alla s.n.: sopravvivono e si riproducono, cioè, gli individui dotati di caratteristiche più vantaggiose nella lotta per l'esistenza (in sostanza, meglio adattati all'ambiente). In base alle attuali



Cos'è la selezione naturale?

Dunque gli antibiotici permettono ai loro 'produttori' di:

- essere *più competitivi* in condizioni di risorse limitate e
- *di sopravvivere e riprodursi ad un tasso maggiore* di quello degli altri competitori che non li producono!

... ecco perché i microbi producono antibiotici!



... e noi umani?

Anche noi viviamo meglio senza dover dividere le nostre 'risorse' con competitori e parassiti!

L'eliminazione di

patogeni – i nostri parassiti

colonizzatori del nostro cibo – i nostri competitori

ha migliorato significativamente la nostra esistenza!

... ecco perché anche noi produciamo industrialmente antibiotici, **copiando** quelli naturali!

Sintesi del
primo
sulfamidico

1950

Utilizzo in *agriculture* a scopo
terapeutico e profilattico

1932

1928

Fleming
scopre la
penicillina

1942

Penicillina usata
nella 2° guerra
mondiale

1960

Trasferimento
orizzontale di
geni per la
resistenza

2006

UE blocca gli
antibiotici come
promotori di
crescita

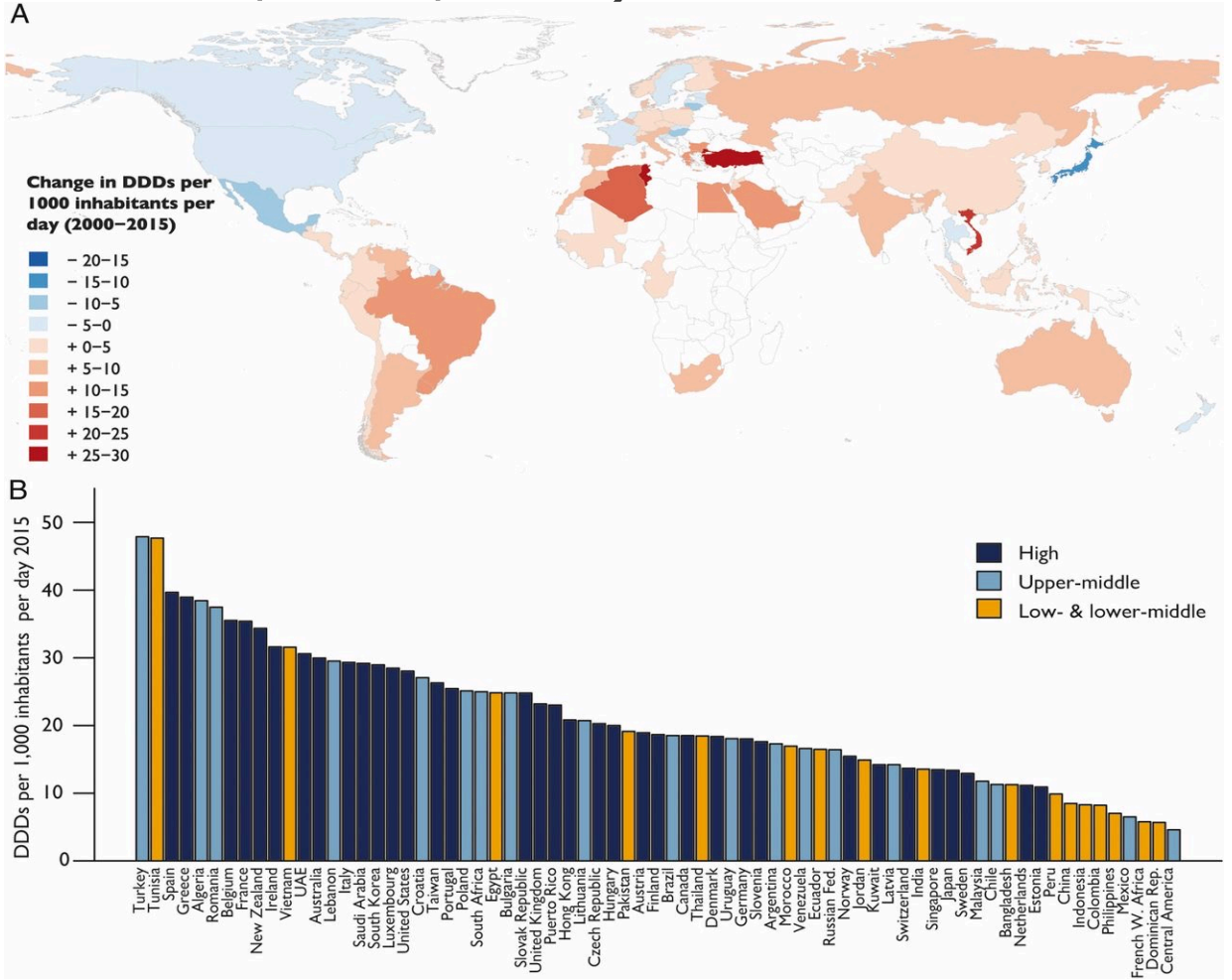
L'era degli antibiotici



L'uso degli antibiotici

Nel mondo il consumo di antibiotici in clinica umana è aumentato tra il 2000 e il 2015 (Klein et al., 2018, 2021)

L'aumento dipende dall'uso nei paesi a basso/medio reddito





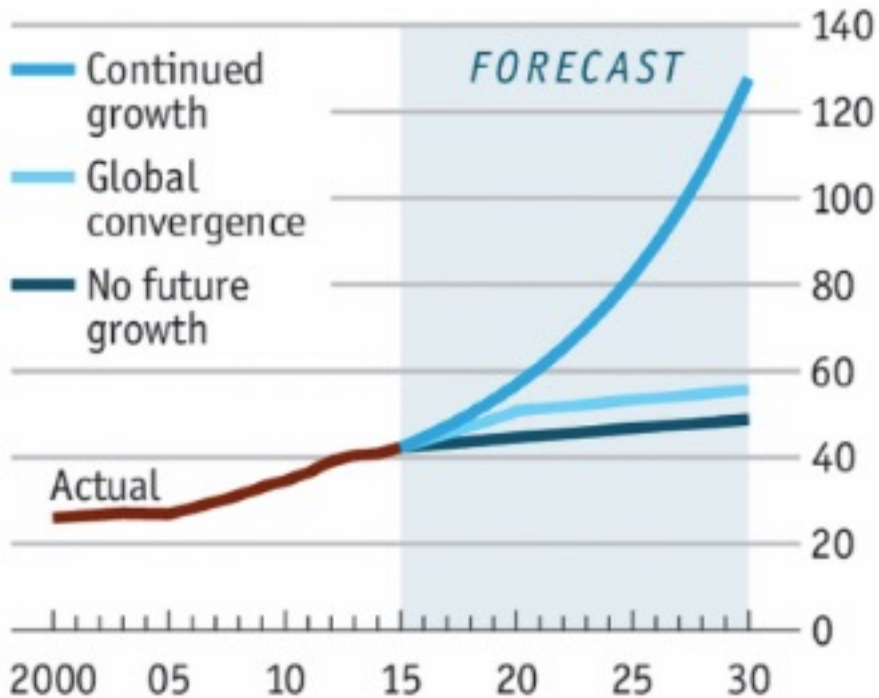
L'uso degli antibiotici

Global consumption of antibiotics

2015-30 scenario-based forecasts

Daily dosage, bn

(Economist, 2018)



Attualmente è stato stimato che in totale **nel 2030** l'uso di antibiotici per gli usi in *clinica umana* e nelle *produzioni animali* (terrestri e acquatiche)

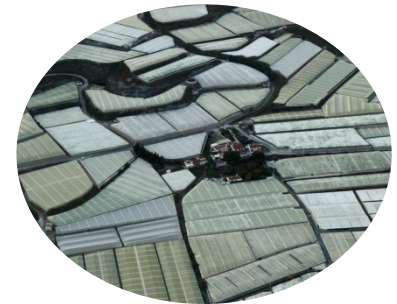
arriverà a oltre **230.000 tonnellate**

(Schar et al., 2020)



L'uso degli antibiotici

- **Clinica umana e veterinaria** per la cura delle patologie
- **Zootecnia intensiva** per ridurre la trasmissione di patogeni in condizione di elevata densità di individui
- **Agricoltura intensiva** nella cura delle patologie delle piante



Le quantità usate erano confrontabili (USA, Davis, 2010) ora pare ci sia una prevalenza della zootecnia nei paesi in via di sviluppo (Husein et al, 2021)



L'uso degli antibiotici

Delle **236.757 t** di antibiotici utilizzate nelle produzioni animali l'acquacoltura è responsabile del **5,7% (>13.000 t)** ma ne fa l'uso più elevato per kilo di biomassa (164.8 mg kg^{-1})

(Schar et al., 2020)

La **Plantomicina** è una mistura di streptomicina e tetraciclina utilizzata nelle coltivazioni di riso del Sud-Est Asiatico

Viene utilizzata sul **7,4%** dell'intera area di coltivazione del riso (circa **75 milioni di ettari**)

1 applicazione = **63 t** di streptomicina e **7 t** di tetraciclina!

(Taylor & Reeder, 2020)



Qual è il destino ambientale degli antibiotici?

Come per tutte le sostanze e i composti che usiamo (per uso umano, agricolo, industriale)

la produzione e l'uso di antibiotici comporta la loro **immissione nei comparti ambientali** (acqua, suolo, aria) nella forma nativa e/o come sottoprodotti metabolici, spesso dotati di attività farmacologica



Qual è il destino ambientale degli antibiotici?

Uso umano

Gli antibiotici per uso umano vengono escreti con le deiezioni e, tranne che negli ospedali, raggiungono direttamente gli impianti di trattamento delle acque e passano dal sistema fognario alle **acque superficiali e di falda**



Qual è il destino ambientale degli antibiotici?

Zootecnia intensiva

Gli allevamenti intensivi utilizzano terapie di massa per le malattie batteriche, comuni alle elevatissime densità di allevamento; dopo somministrazione orale solo una percentuale di farmaco viene assorbita, e quantità consistenti vengono **eliminate con le deiezioni**



Qual è il destino ambientale degli antibiotici?

Zootecnia intensiva

I reflui animali contengono quindi farmaci con significativa attività residua ma sono smaltiti come fertilizzanti sulle coltivazioni agricole con il loro carico di antibiotici negli ambienti:

- **terrestre** (introduzione diretta, fertirrigazione e uso di ammendanti per il terreno)
- **acquatico** (scarico diretto, dilavamento dai terreni contaminati)



Qual è il destino ambientale degli antibiotici?

Acquacoltura intensiva

I pesci vengono trattati con farmaci per via orale per cui il contributo di antibiotici è dovuto sia a quelli mangiati e metabolizzati ma anche al cibo non utilizzato

Il carico di antibiotici entra direttamente nelle **acque superficiali** e in **mare**



Qual è il destino ambientale degli antibiotici?

Agricoltura intensiva

Gli antibiotici vengono applicati come “spray” sulle coltivazioni agricole ammalate (USA) e dunque entrano direttamente nei comparti **terrestre, acquatico e aereo**

L'EPA ha recentemente autorizzato un aumento di 26 volte dell'uso della streptomina per le piante di agrumi (=428 ton/anno dell'antibiotico)



Modalità di immissione ambientale degli antibiotici

Farmaci per uso umano

- *miscela complessa* "dispersa" (uso privato)
- *miscela complessa* "localizzata" (ospedali)

Farmaci per uso veterinario e agricolo

- *composizione semplice* "localizzata"



Modalità di immissione ambientale degli antibiotici

Evidentemente gli effetti saranno diversi!

Le *miscele complesse* produrranno una **pressione selettiva** diversa (effetto additivo, sinergico o antagonista) rispetto alle miscele semplici, che saranno più efficaci

La distribuzione localizzata avrà effetto maggiore di quella dispersa



Effetti biologici degli antibiotici

Gli antibiotici hanno **affinità per le strutture biologiche**

Una volta nell'ambiente, determinano effetti su organismi *non target*, che si manifestano come conseguenza dell'**esposizione** a tali sostanze



Effetti biologici degli antibiotici

Tossicità e bioaccumulo
(piante e animali)

Selezione di ceppi resistenti
(microorganismi)



Effetti biologici degli antibiotici: **tossicità e bioaccumulo**



Per esempio le piante di cetriolo, lattuga e fagiolo, esposte ad *Enrofloxacin*a sono in grado di assorbire e accumulare il farmaco nelle strutture della pianta – con effetti tossici rilevanti – e sono in grado di convertire $\frac{1}{4}$ del farmaco accumulato in **Ciprofloxacina** ...

(Migliore et al., 2003)



Effetti biologici degli antibiotici **antibiotico-resistenza**

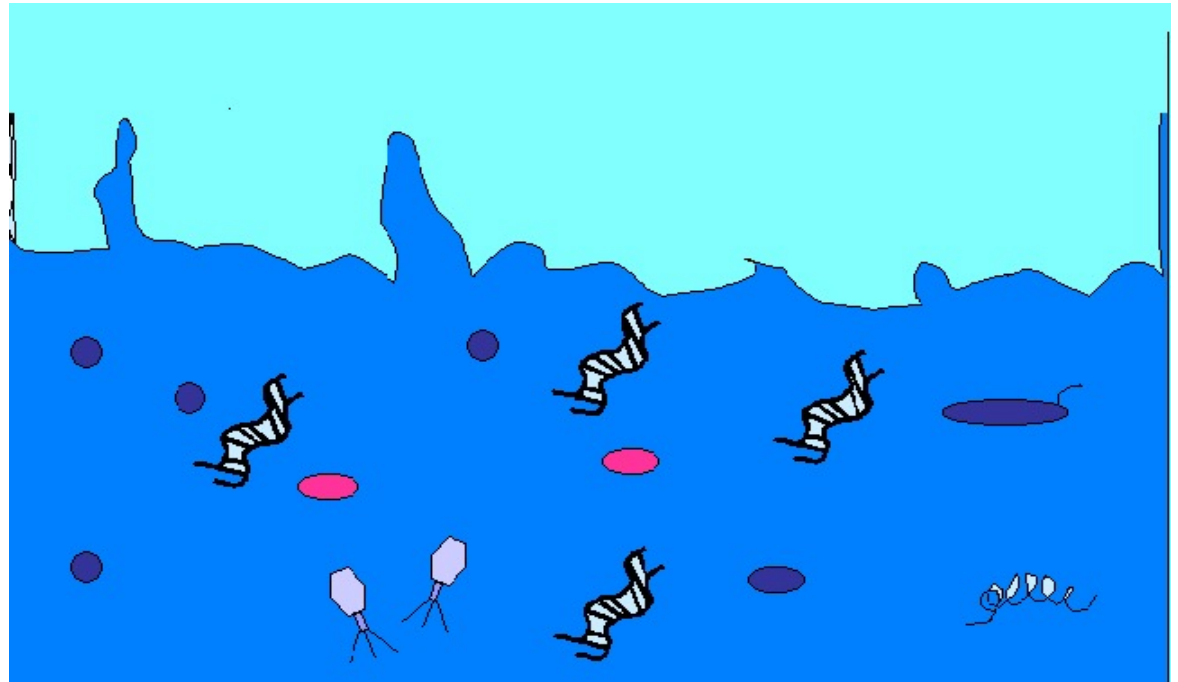
La presenza di **basse concentrazioni** di antibiotici (sedimenti e suoli fertirrigati) favorisce la selezione dei microbi resistenti

Negli ambienti contaminati **proliferano i ceppi resistenti** selezionati nel corso delle terapie e poi immessi nell'ambiente, **l'aumento dell'incidenza dei ceppi resistenti** nelle popolazione microbiche aumenta la possibilità di trasmissione orizzontale della resistenza



Effetti biologici degli antibiotici **antibiotico-resistenza**

L'ambiente, un
reservoir di
resistenze



Il DNA che codifica elementi di resistenza permane nell'ambiente anche dopo la morte della cellula batterica



Cosa fare?

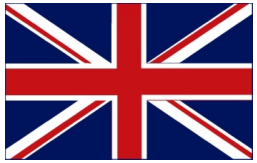
Nel 2006 la Comunità europea vieta l'uso di antibiotici come promotori della crescita

Nel 2011 la Commissione europea ha varato una strategia UE per contrastare la minaccia posta dalla resistenza agli antimicrobici alla salute dell'uomo, degli animali e delle piante

Nel 2014 la Food and Drug Administration vieta l'uso indiscriminato di antibiotici in zootecnia

Nel 2022, una nuova legislazione EU proibisce tutti gli usi di routine degli antibiotici in zootecnia

Regolamentare l'uso degli antibiotici vuol dire ridurre la pressione selettiva e l'incidenza delle antibiotico-resistenze?



Dopo anni di sospensione dell'uso di diversi antibiotici una ricerca di resistenze nel Lake District



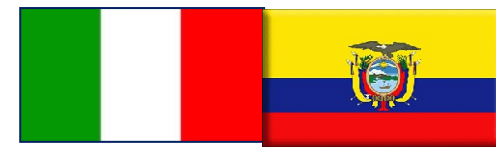
Ricerca di resistenze in un distretto isolato della Finlandia

Contenere l'uso degli antibiotici è inutile...

Dove non ci sono antibiotici non ci sono resistenze..

(Osterblad et al., 2001)

Tracking Acquired Antibiotic Resistance in Commensal Bacteria of Galápagos Land Iguanas: No Man, No Resistance






Maria Cristina Thaller^{1*}, Luciana Migliore¹, Cruz Marquez², Washington Tapia², Virna Cedeño^{3,4}, Gian Maria Rossolini⁵, Gabriele Gentile¹

Article

Antibiotic Resistance of Gram-Negative Bacteria from Wild Captured Loggerhead Sea Turtles



Monica Francesca Blasi^{1,*}, Luciana Migliore², Daniela Mattei³, Alice Rotini^{2,4} ,
Maria Cristina Thaller²  and Rosa Alduina^{5,*} 

Multidrug-resistant Commensal *Escherichia coli* in Children, Peru and Bolivia



Alessandro Bartoloni,^{*} Lucia Pallecchi,[†] Marta Benedetti,^{*} Connie Fernandez,[‡] Yolanda Vallejos,[§] Elisa Guzman,[¶] Ana Liz Villagran,[§] Antonia Mantella,^{*} Chiara Lucchetti,[†] Filippo Bartalesi,^{*} Marianne Strohmeier,^{*} Angela Bechini,^{*} Herlan Gamboa,[§] Hugo Rodriguez,[‡] Torkel Falkenberg,[#] Göran Kronvall,[#] Eduardo Gotuzzo,^{**} Franco Paradisi,^{*} and Gian Maria Rossolini[†]

Population Structure and Resistance Genes in Antibiotic-Resistant Bacteria from a Remote Community with Minimal Antibiotic Exposure[▽]



Lucia Pallecchi,¹ Chiara Lucchetti,¹ Alessandro Bartoloni,² Filippo Bartalesi,² Antonia Mantella,² Herlan Gamboa,³ Alessandra Carattoli,⁴ Franco Paradisi,² and Gian Maria Rossolini^{1*}



La prima regola degli antibiotici è cercare di non usarli, la seconda è cercare di non usarne troppi

Paul L. Marino

Bibliografia



- Gilliver M. et al. (1999) Antibiotic resistance found in wild rodents. *Nature* 401, 233–234.
- Hosain Z., Kabir M.L., Kamal M. (2021) Antimicrobial uses for livestock production in developing countries. *Vet World.* 14(1), 210–221
- Klein E.Y. et al. (2018) Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *PNAS* 115(15), E3463-E3470
- Osterblad M. et al. (2001). Antibiotic resistance. How wild are wild mammals? *Nature* 409(6816), 37-38
- Pallecchi L. et al. (2007). Population structure and resistance genes in antibiotic-resistant bacteria from a remote community with minimal antibiotic exposure. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51(4), 1179–1184
- Pallecchi L., et al. (2008) Antibiotic resistance in the absence of antimicrobial use: mechanism and implications. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 6, 725–732.
- Schar D. et al. (2020) Global trends in antimicrobial use in aquaculture. *Scient. Rep.* 10, 21878
- Taylor P. & Reeder R. (2020) Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors. *CABI Agric Biosci* 1, 1
- Thaller M.C. et al. (2010). Tracking acquired antibiotic resistance in commensal bacteria of Galapagos land iguanas: no man, no resistance. *PlosOne* 5(2), e8989



www.ecomicro.it

Grazie per l'attenzione