Volume 1, No 1, July 2007

REZISTENŢA MICROBIANĂ FAŢĂ DE ANTIBIOTICE

RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

Anca Mărculescu, M. Cernea, Veturia Nueleanu, N.A. Oros, R. Chereji

Universitatea de Ştiinţe Agricole şi Medicină Veterinară Cluj-Napoca

Acceptat 01.07.07

Cuvinte cheie: *antibiotice, rezistenţă, factori, mecanisme, animale*
Key words: *antibiotics, resistance, factors, mechanisms, animals*

Rezumat

Antibioticele reprezintă cel mai important arsenal în lupta împotriva microorganismelor patogene. Încă de la începutul utilizării acestora a fost înregistrată rezistenţa bacteriană, fenomen care a devenit un subiect alarmant în ultimele decade. Există câteva tipuri ale rezistenţei faţă de antibiotice, acestea fiind influenţate de mulţi factori.

Termenul de rezistenţă poate fi folosit în două moduri, ca rezistenţă microbiologică şi ca rezistenţă clinică.

Rezistenţa microbiană faţă de antibiotice poate fi naturală şi dobândită. Mecanismele de dobândire a rezistenţei sunt genetice şi biochimice. Datorită faptului că rezistenţa bacteriană este un fenomen în creştere, date despre rezistenţă sunt o permanentă necesitate în toată lumea.

Abstract

The antibiotics represent the most important therapeutic arsenal in the fight against pathogen microorganisms. Even in the beggining of their use, there was registered bacterial resistance, phenomenon that became an alarming subject in the last decades. There are some types of resistance to antibiotics that are influenced by many factors.

The resistance term can be used as microbiological resistance and clinical resistance.

The resistance to antibiotics can be a natural phenomenon or a gained one. The mechanisms of gaining resistance in bacteria are genetical or biochemical. Because of the fact that this is an increasing phenomen, data about antibiotic resistance is a permanent necessity in any part of the world.

Conceptul de rezistenţă microbiană defineşte capacitatea unor germeni patogeni de a supravieţui şi de a se multiplica în prezenţa antibioticelor. Germenii rezistenţi sunt sau devin „indiferenţi" („toleranţi") la antibiotice, ei susträgându-se prin variate modalităţi efectului antibacterian scontat, după administrarea de doze uzuale, netoxice. În momentul expunerii la un antibiotic, bacteria este selectată pentru rezistenţă.

Acest proces biologic natural duce la supravieţuirea celor mai rezistente tulpini (FEDESA, 2000).

După HEINEMMANN (1999), agenţii antimicrobieni se apropie de sfârşitul eficienţei lor. Deşi s-a prevăzut evoluţia rezistenţei faţă de aceste medicamente, nu au fost intuite mecanismele prin care genele care conferă rezistenţă se vor răspândi.

Prin urmare, agenţii antimicrobieni care se vor folosi în viitor trebuie să evite efectele determinate de agenţii patogeni.

A. Tipuri ale rezistenţei la antibiotice. Factorii care influenţează antibiorezistenţa bacteriilor

Termenul de rezistenţă poate fi utilizat în două moduri, ca rezistenţă microbiologică şi ca rezistenţă clinică. Rezistenţa microbiană este o noţiune absolută şi aceasta trebuie deosebită de pseudorezistenţă sau falsa rezistenţă, noţiune relativă întâlnită în practica tratamentelor clinice.

Rezistenţa microbiologică

Rezistenţa microbiană absolută apare atunci când un microorganism este rezistent *in vitro*, antibioticul folosit dovedindu-se incapabil să îi oprească multiplicarea sau când oprirea multiplicării este realizată numai de concentraţii foarte mari de antibiotice, care *in vivo* ar impune doze toxice, practic inutilizabile la pacient.

Din punct de vedere microbiologic, organisme rezistente sunt acelea care posedă orice tip de mecanism al rezistenţei sau gene ale rezistenţei. Concentraţia minimă inhibitorie (CMI) a unui antibiotic dă informaţii cantitative despre susceptibilitatea bacteriană.

De obicei, un organism este considerat susceptibil atunci când CMI este mai mic decât limita indicată de diversele laboratoare abilitate pentru astfel de standarde (SOCKETT. şi col., 2006).

Rezistenţa clinică

Rezistenţa clinică este mai complexă decât rezistenţa microbiologică, din moment ce se leagă de probabilitatea unui răspuns la terapia antimicrobiană.

Înainte de instituirea tratamentului, informaţii referitoare la susceptibilitatea bacteriilor implicate în infecţie sunt primite de la laboratorele specializate, deşi acestea nu reflectă pe deplin activitatea antibacteriană a antibioticelor în condiţii clinice (SWARTZ, 2000).

Pseudorezistenţa sau falsa rezistenţă

Reprezintă eşecul unui tratament cu antibiotice, datorat unor caracteristici ale organismului gazdă şi ale infecţiei, şi mai ales a unei utilizări incorecte a antibioticelor.

Pseudorezistenţa este un fenomen temporar, reversibil, care se exercită numai *in vivo*. În condiţii clinice, dezvoltarea rezistenţei este favorizată de caracteristicile farmacocinetice ale diferitelor clase de antibiotice şi de o terapie incorectă (doză insuficientă, durată prea scurtă a tratamentului sau folosirea pe termen lung a antibioticelor), dar şi de concentraţia activă ineficientă a antibioticului la locul infecţiei (focare greu sterilizabile, bariere seroase, ţesuturi nevascularizate, inactivarea antibioticelor, pH nefavorabil etc.).

O altă cauză a eşecului terapeutic este rezistenţa relativă a germenilor patogeni, sensibili *in vitro*, dar deveniţi insensibili, de obicei temporar, *in vivo* (persisteri, germeni cu metabolism redus). Mai mult de atât, alţi factori precum statusul imun al pacientului poate influenţa răspunsul terapeutic.

La majoritatea pacienţilor, antibioticele nu distrug în totalitate patogenii, dar asistă sistemul imun în încercarea de a elimina infecţia. O forţă selectivă enormă o reprezintă cantitatea mare de antibiotice utilizate în agricultură, precum şi în terapia şi profilaxia din medicina umană şi veterinară (HARDY, 2002; CROMWELL, 2002; DIBNER şi col., 2005).

Rezistenţa microbiană faţă de antibiotice poate fi naturală şi dobândită:

Rezistenţa naturală reprezintă rezistenţa tuturor membrilor unei specii bacteriene, faţă de unul sau mai multe antibiotice prezente în doze maximale, tolerate fără risc de organismul tratat, doze care pot inhiba creşterea sau pot distruge alte specii bacteriene. După BURTON şi ENGELKIRK, (2002), rezistenţa naturală este proprietatea intrinsecă a speciei deci totală, fiind fixă genetic. De exemplu, rezistenţa tulpinilor de *Salmonella* la penicilina G; *Pseudomonas aeruginosa* e natural rezistentă la cloramfenicol; speciile genului *Proteus* sunt rezistente la tetraciclină; anaerobii (*Bacteroides, Clostridium*, unii streptococi) şi genul *Serratia* sunt rezistente la aminoglicozide.

Rezistenţa dobândită se referă la starea apărută la speciile natural sensibile după introducerea unui antibiotic în terapie şi constă în scăderea sau anularea sensibilităţii la antibiotic.

Acesta este un caracter fenotipic corelat cu o alterare a materialului genetic. În practică, bacteria este considerată rezistentă când se înregistrează un raport subunitar între nivelul seric mediu suportat de pacient şi concentraţiile minime inhibitorii sau bactericide ale antibioticului (TODAR, 2002).

Până în prezent se cunosc mai multe tipuri de rezistenţă dobândită, clasificate după diferite criterii:

a. Momentul în care se instalează infecţia

Rezistenţa primară, starea de rezistenţă a bacteriei în momentul iniţierii infecţiei.

Rezistenţa secundară, starea dobândită de tulpina infectantă pe parcursul tratamentelor.

b. Numărul de antibiotice faţă de care se instalează rezistenţa

Monorezistenţa - rezistenţa microbiană faţă de un singur antibiotic

Plurirezistenţa (multirezistenţa) - rezistenţa microbiană faţă de mai multe antibiotice.

c. Viteza de instalare a rezistenţei faţă de antibiotice

Rezistenţă rapidă de tip streptomicinic, constituită dintr-o singură treaptă (mutantă unică, interesând o singură genă)

Rezistenţă progresivă de tip penicilinic, constituită în mai multe trepte (mutaţii succesive, interesând mai multe procese genetice

d. Prezenţa factorului antimicrobian

Rezistenţă inductibilă – rezistenţa exprimată numai în prezenţa antibioticului

Rezistenţa constitutivă – capacitatea unei gene de a-şi exprima continuu rezistenţa independent de prezenţa sau absenţa antibioticului

e. Alte tipuri de rezistenţă

Rezistenţa încrucişată – capacitatea unor tulpini de a se manifesta ca rezistente faţă de unele antibiotice înrudite prin structura chimică

Rezistenţă adaptativă – starea care, fără a intreresa genomul, este uneori transmisă în generaţii succesive şi care apare sub influenţa unor doze subinhibitorii de antibiotic, bacteriile revenind la starea anterioară după câteva generaţii de la dispariţia factorului inductor (ANGELESCU, 1998; SWARTZ, 2000).

B. Mecanismele de dobândire a rezistenţei la antibiotice

Interacţiunea dintre rezistenţa microbiană şi agenţii antibacterieni apare într-o manieră directă şi indirectă (RUBINSTEIN, 1999):

- *direct* – prin dezvoltarea rezistenţei faţă de antibioticele utilizate sau faţă de agenţii antimicrobieni care aparţin aceleiaşi clase: de exemplu, inducerea betalactamazelor atât de către bacteriile gram-pozitive, cât şi gram-negative; dar şi prin dezvoltarea rezistenţei componenţilor din clase diferite faţă de antibioticul utilizat în terapie: de exemplu, pierderea susceptibilităţii la penicilină a *Streptococcus pneumoniae*, alături de pierderea simultană a sensibilităţii faţă de eritromicină şi tetraciclină.
- *indirect* – rezistenţa microbiană se poate dezvolta prin selecţia de microorganisme rezistente atunci când pacientul este tratat cu antibiotice, atunci când mediul este unul contaminat cu antibiotice (unităţi de terapie intensivă) sau când agenţii antibacterieni sunt utilizaţi în agricultură sau ca promotori ai creşterii la animale

Mecanismele genetice

Rezistenţa la antibiotice poate fi indusă la bacterii prin mecanisme de variaţie genetică, atât de natură endogenă (mutaţii şi translocări), cât şi exogenă (recombinări cromozomiale, transfer de plasmide rezistente etc.).

Rezistenţa cromozomală. Acest tip de rezistenţă apare ca urmare a unor mutaţii în secvenţele nucleotidelor cromozomului bacterian, care determină sinteza de proteine sau alte macromolecule ce diferă într-o măsură destul de mare de entităţile chimice originale încât să interfereze cu activitatea antibioticelor.

Mutaţiile cromozomiale pot fi spontane sau induse de agenţi mutageni (în special de antibiotice) (HENDERSON, 1999; KUHN şi col., 2003), sunt genotipe, cu transmitere verticală (realizată şi fără contact cu antibioticul), apar brusc, la un singur medicament şi sunt definitive. Totuşi, numărul de mutanţi rezistenţi va scădea după încetarea expunerii la antibiotic (SWARTZ, 2000).

Într-o populaţie expusă la un antibiotic, dezvoltarea rezistenţei cromozomale este, de obicei, un proces gradual, bine dirijat, realizat prin câteva mutaţii succesive; însă pentru unele antibiotice o singură mutaţie poate determina rezistenţă care rezultă într-o creştere intensă a CMI.

Apariţia mutanţilor rezistenţi este mult mai puţin frecventă *in vivo* decât *in vitro*, probabil datorită faptului că mutaţiile care duc la rezistenţă sunt, de obicei, asociate cu alte modificări celulare, care pot fi dezavantajoase bacteriei. Din acest motiv, unii oameni de ştiinţă privesc dezvoltarea rezistenţei determinată de mutaţii cromozomale ca pe o mică problemă comparativ cu rezistenţa transferabilă.

Oricum, în practică, aceste mutaţii au importanţă redusă, datorită faptului ca apar rar (10%) (JACKSON şi col., 2004).

Rezistenţa transferabilă.

Bacteriile au sisteme de transfer genetic deosebit de eficiente, capabile de a interschimba şi acumula genele rezistenţei. Unele gene, inclusiv genele care codifică rezistenţa, se pot mişca între elementele ADN-ului cromozomal şi extracromozomal ale bacteriilor.

Mutaţiile extracromozomiale sunt mult mai frecvente (90%), deci de mare importanţă practică. Genele se pot transmite între bacterii care aparţin

aceleiaşi specii sau unor specii diferite sau la bacterii din genuri diferite (transfer orizontal), care au habitat comun în organism.

Transferul interspecii implică faptul că, odată ce au apărut gene ale rezistenţei transferabile, bacteriile care poartă aceste gene vor rămâne donori potenţiali de gene pentru alte bacterii (AGERSO şi col., 2005).

Cele mai importante transportoare pentru transferul genelor rezistenţei la bacterii sunt plasmidele, transpozonii şi integronii (SWARTZ, 2000).

Aşa cum precizează McDERMOTT (2002), în ultimii ani un număr important de gene ale rezistenţei au fost asociate cu transferul masiv de elemente ADN extracromozomale, numite plasmide, pe care pot să existe alte elemente ADN mobile, cum ar fi transpozonii şi integronii. S-a demonstrat că aceste elemente mobile transmit determinanţi genetici ai unor mecanisme ale rezistenţei antimicrobiene şi au importanţă în diseminarea genelor rezistenţei între bacterii diferite.

Plasmidele sunt molecule de ADN extracromozomal, replicabil, care poate conţine genele rezistenţei (MARBLE, 1999). Replicarea are loc independent de ADN-ul cromozomal. Plasmidele sunt importante în evoluţia bacteriană, deoarece ele afectează replicarea, metabolismul, fertilitatea bacteriană, la fel ca şi rezistenţa la toxinele bacteriene (bacteriocine), antibiotice şi bacteriofagi, astfel asigurând o şansă mai bună de supravieţuire şi propagare. Cu toate acestea, în general plasmidele nu sunt neapărat necesare pentru supravieţuirea bacteriei.

Au fost identificate la majoritatea speciilor bacteriene, având capacitatea de a fi transferate (conjugative) sau co-transferate (non-conjugative) de la o bacterie la alta, în acest fel ajungându-se la o diseminare largă a caracteristicilor plasmid-codificate în interiorul unui ecosistem.

Genele codificate de către plasmide sunt mai mobile intrinsec decât genele cromozomale deoarece plasmidele pot fi transferate în interiorul unei specii sau între diferite specii bacteriene (SWARTZ, 2000).

R-plasmidele sunt plasmide care conţin gene ale rezistenţei (AOKI, 1993; KIM. şi col., 1996, DIAZ şi col., 2006).

Achiziţionarea de noi determinanţi ai rezistenţei poate apărea mult mai rapid prin R-plasmide decât prin mutaţie genetică.

O singură R-plasmidă poate codifica simultan pentru rezistenţă mai mult de 10 antibiotice diferite. Au fost identificate multe R-plasmide diferite.

O singură celulă bacteriană poate conţine multe plasmide diferite şi fiecare plasmidă poate avea mai multe gene ale rezistenţei.

Plasmidele din izolate umane şi veterinare par a fi foarte asemănătoare, sugerându-se chiar transmiterea lor de la animale la om (WRAY C. şi col., 1986) sau chiar de la om la animale (SANNES şi col., 2004).

Diseminarea plasmidelor poate apărea prin distribuire clonală şi prin transfer intra- şi inter-specii, ceea ce duce la o creştere graduală a proporţiei microorganismelor într-o comunitate bacteriană transportoare de unul sau mai mulţi factori R .

Transmiterea de plasmide de la o bacterie la alta se face prin mai multe modalităţi:

- *conjugare (recombinare)* – prin pilii sexuali;
- *transducţie fagică* – plasmida este preluată de un bacteriofag şi transferată într-o bacterie lipsită de plasmide;
- *transformare* – materialul plasmidic este preluat direct de un alt microorganism, în urma distrugerii unei bacterii (KEHRENBERG, 2000; FURUSHITA , 2003).

Rezistenţa plasmidică este dependentă de genotip, având transmitere atât pe orizontală, cât şi pe verticală, fiind posibilă faţă de unul sau mai multe antibiotice (polirezistenţă) (JOHNSON şi col., 1994).

Transpozonii („genele săritoare”) sunt secvenţe scurte de ADN care se pot mişca între plasmide, între plasmide şi cromozomul bacterian sau între o plasmidă şi un bacteriofag (virus bacterian) (HENDERSON, 2000).

Spre deosebire de plasmide, transpozonii nu sunt capabili să se replice independent şi trebuie să fie menţinuţi într-un replicon funcţional (de ex. plasmida sau cromozomul).

Transpozonii la bacteriile gram-negative sunt non-conjugative, pe când la bacteriile gram-pozitive şi *Bacteriodes spp*. pot fi atât conjugative cât şi non-conjugative. Totuşi, dacă un transpozon al bacteriilor gram-negative este parte a ADN-ului unei plasmide conjugative, transferul orizontal este posibil.

Transpozonii, inclusiv aceia care transportă genele rezistenţei (KEHRENBERG şi col., 1998; RIBERA şi col., 2003), sunt uşor achiziţionaţi de către plasmide şi apoi încorporaţi în ADN-ul bacterian.

Deseori mai mulţi transpozoni sunt îngrămădiţi pe aceeaşi plasmidă, determinând transferul mai multor determinanţi ai rezistenţei în cursul unei singure conjugări.

De asemenea, plasmide de origini diferite pot transporta mai multe seturi de gene identice ale rezistenţei.

Transferul intracelular al transpozonilor între plasmide, între cromozomii bacterieni şi plasmide, de asemenea transferul inter-bacterian al plasmidelor şi transpozonilor conjugativi poate duce la o rapidă dezvoltare a rezistenţei în interiorul unor populaţii bacteriene.

Exprimarea genelor rezistenţei localizate pe tranpozoni (de ex. producţia de enzime specifice), poate să necesite prezenţa antibioticului. Mai mult de atât, prezenţa antibioticului va promova transferul rezistenţei. Antibioticele crează un mediu în care posesia de determinanţi ai rezistenţei este avantajoasă şi, în plus, rata transferului genelor rezistenţei va creşte.

Integronii. Integronii sunt elemente naturale ale exprimării genelor. Sunt compuşi din două regiuni conservate şi o regiune variabilă interpusă, care conţine casete ale genelor pentru rezistenţa la antibiotice (HALL şi COLLIS, 1995).

Casetele genelor sunt elemente care includ o singură genă şi un loc („site") de recombinare. Au fost identificate mai mult de 40 de casete şi toate, în afară de 5 dintre ele, conţin gene ale rezistenţei (AGERSO şi col., 2005).

Una dintre regiunile conservate ale integronului conţine gena integrazei, care este responsabilă pentru inserţia specifică la locul („site") din casete (SWARTZ, 2000).

Integronii pot fi localizaţi în ADN-ul cromozomal, dar mai des sunt localizaţi în plasmide (DIAZ şi col., 2006) sau transpozoni şi sunt, prin urmare, mobili. De exemplu, modelul rezistenţei caracteristice la cromozomul de *Salmonella typhimurium* DT104 este asociat cu prezenţa integronilor (SWARTZ, 2000).

Mecanisme biochimice

Rezistenţa bacteriilor faţă de antibiotice, atât rezistenţa dobândită cât şi cea naturală, se realizează prin mecanisme variate (ANGELESCU, 1998):

1. Inactivarea enzimatică a antibioticelor

Plasmidele rezistente şi, mai rar, cromozomii, codifică enzimele de inactivare a antibioticelor. Se cunosc mai multe categorii de enzime de inactivare: a antibioticelor betalactamice, a antibioticelor aminoglicozide, a cloramfenicolului.

Betalactamazele. Sunt enzime descoperite la majoritatea speciilor bacteriene, care au capacitatea de a hidroliza inelul betalactam al antibioticelor betalactamice, ceea ce duce la inactivarea completă a antibioticului.

Betalactamazele pot avea determinism cromozomial sau plasmidic. Genele pentru betalactamaze sunt localizate în cromozom sau plasmide şi pot fi translocate din şi în cromozom sau în altă plasmidă de către transpozoni. Transferul în interiorul şi între specii sau genuri explică răspândirea cu succes a rezistenţei mediată de aceste ennzime.

Clasificarea betalactamazelor se poate realiza pe baza caracteristicilor moleculare şi/sau caracteristicilor funcţionale:

Betalactamaza Staphylococcus aureus – există în patru forme distincte serologic, care sunt strâns legate la un nivel molecular. Producerea ei paote fi mediată plasmidic sau cromozomal. Sunt active în special asupra penicilinelor.

Cefalosporinazele cromozomale ale bacteriilor gram-negative – teoretic, toate bacteriile gram-negative produc enzime mediate cromozomal. Majoritatea acestor betalactamaze hidrolizează preferenţial cefalosporinele. Unele dintre aceste betalactamaze cromozomale sunt capabile să hidrolizeze betalactmine mai noi, cum ar fi cefotaxim, cefuroxim, moxolactam, aztreonam, imipenem.

Betalactamaze mediate plasmidic – sunt mult mai frecvente la bacteriile gram-negative şi se pot clasifica, la rândul lor, în trei mari grupe: penicilinaze cu spectru larg (de tip TEM), care hidrolizează penicilinele şi cefalosporinele în proporţii similare, cele mai răspândite la *Enterobacteriaceae*; oxacilinaze (de tip OXA), care hidrolizează rapid oxacilina şi cloxacilina; carbenicilinaze (de tip CARB), care hidrolizează preferenţial carbenicilina.

Metalo-betalactamaze – sunt probabil cele mai formidabile betalactamaze cunoscute. Hidrolizează rapid majoritatea agenţilor betalactami, inclusiv carbapenemii. Prezintă rezistenţă la inhibitorii de betalactamaze.

Aceste enzime au fost iniţial limitate la câteva tulpini izolate de *Bacteroides fragilis* şi *B. cereus*, ca enzime cromozomale, dar au fost apoi identificate în Japonia pe plasmide transportate de *Bacteriodes fragilis*, *Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae* şi *Pseudomonas aeruginosa*. Asemenea tulpini par a fi restrânse pe arii localizate, dar au potenţial pentru o largă diseminare.

Enzimele de modificare a aminoglicozidelor.

Nucleotidiltransferaza, acetiltransferaza, fosfotransferaza sunt codificate de gene plasmidice sau elemente transpozabile care le conferă cel mai adesea un nivel înalt de rezistenţă.

Aminoglicozidele sunt modificate de către aceste enzime la nivelul grupărilor amino şi mai ales hidroxil prin mecanisme de fosforilare, acetilare sau adenilare, iar aceste modificări duc la inactivarea antibioticelor.

Enzimele de inactivare a cloramfenicolului. Rezistenţa este de natură plasmidică şi este datorată producerii de către bacterie a unei enzime, acetiltransferaza, care provoacă acetilarea antibioticului, antrenând inactivarea lui.

2. Rezistenţa la antibiotice prin modificări ale bacteriilor

a. modificarea permeabilităţii învelişurilor bacteriene

- *alterări structurale ale învelişurilor bacteriene*

- diminuarea permeabilităţii membranei externe prin diminuarea sintezei porinelor, astfel încât scade numărul de porine funcţionale → este cazul bacteriilor gram-negative care devin în acest fel impermeabile pentru betalactamine şi chinolone

- dezvoltarea impermeabilităţii pereţilor celulari datorită unor porine extrem de înguste → de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa* faţă de multe antibiotice

- întărirea funcţiei de barieră a membranei externe prin producerea unei proteine adiţionale, intercalată în structura ei complexă → astfel se produce rezistenţa *E. coli* la tetraciclină

- diminuarea permeabilităţii peretelui bacterian prin pierderea unei proteine de membrană externă → rezistenţa unor bacterii faţă de cloramfenicol

- diminuarea permeabilităţii bacteriene, cu deficit în penetrarea intracelulară a antibioticelor →se realizează faţă de sulfamide, trimetoprim, nitrofurani, nitroimidazoli

- *modificarea sistemelor de transport activ al antibioticelor prin învelişurile bacteriene* → de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa* faţă de aminoglicozide

b. alterarea sediului – ţintă al activităţii inhibitorii a antibioticului

- modificarea PBP (penicillin binding proteins), proteine inserate pe faţa externă a membranei celulare, ca ţintă de acţiune: betalactamine

- modificarea proteinei ţintă ribozomale: aminoglicozide, tetracicline

- macrolidele, lincosamidele, glicopeptidele determină tot modificarea ţintei de acţiune

- diminuarea afinităţii ţintei de acţiune pentru chinolone este cauzată de o modificare structurală a ADN-girazei.

c. eflux activ al antibioticelor din celula bacteriană – împiedică realizarea în celulă a unor concentraţii eficiente de antibiotice: tetraciclină, fluorchinolone (*Staphylococcus aureus*), eritromicină

d. modificarea unor enzime: dihidropterat sintetaza (DHPS) în cazul sulfamidelor şi dihidrofolat reductaza (DHFR) la trimetoprim, astfel încât agenţii chemoterapeutici nu mai pot realiza

competiţia cu enzime implicate în sinteza folaţilor

e. deficit de acţiune al unor enzime: nitrofuran-reductaza în cazul nitrofuranilor şi nitro-reductaza în cazul nitroimidazolilor

f. achiziţionarea de către bacterii a unor enzime – esteraza, nucleotidiltransferaza, enzime de origine plasmidică, modifică macrolidele şi lincosamidele

g. producţia crescută a metabolitului cu care agentul antimicrobian este în competiţie – creşterea sintezei acidului paraaminobenzoic (APAB) anulează acţiunea de inhibare competitivă a sulfamidelor

Prin urmare, având în vedere complexitatea rezistenţei faţă de antibiotice şi creşterea continuă a acestui fenomen, este necesară o permanentă supraveghere, la care participă laboratoarele medical-veterinare şi organele abilitate, în toată lumea.

Tabelul 1
Table 1

Mecanismele rezistenţei bacteriene la antibiotice (după ONIGA O., 2003, modificat)

Mechanisms of bacterian resistance to antibiotics (after ONIGA O., 2003, modiffied)

Antibioticul	Mecanisme de rezistenţă ale bacteriilor
Betalactamine (peniciline, cefalosporine etc.)	Inactivare enzimatică (betalactamaze) (C, P) Modificarea PBP (C, P) Reducerea permeabilităţii celulare (C)
Aminoglicozide	Inactivare enzimatică (enzime modificatoare de aminoglicozide) (C, P) Alterarea proteinei ţintă ribozomale (C) Modificarea sistemelor de transport activ prin învelişurile bacteriene (C)
Chinolone	Diminuarea afinităţii ţintei de acţiune (modificarea ADN-girazei) (C) Reducerea permeabilităţii membranei externe (C) Eflux activ al antibioticelor din celula bacteriană (C, P)
Macrolide	Modificarea ţintei de acţiune (C, P) Eflux activ al antibioticelor din celula bacteriană Achiziţionarea de către bacterii a unor enzime modificatoare ale atb.(P)
Lincosamide	Modificarea ţintei de acţiune (C, P) Achiziţionarea de către bacterii a unor enzime modificatoare ale atb.(P)
Vancomicina	Modificarea ţintei de acţiune
Tetracicline	Eflux activ al antibioticelor din celula bacteriană (P) Modificarea proteinei ribozomale (P)
Cloramfenicol	Inactivare enzimatică (cloramfenicol-acetiltransferază) (P) Diminuarea permeabilităţii peretelui bacterian (C)
Sulfamide	Diminuarea permeabilităţii bacteriene (C, P) Modificarea unor enzime (C, P) Hiperproducţie de APAB (C)
Trimetoprim	Diminuarea permeabilităţii bacteriene (C, P)
Nitrofurani	Diminuarea permeabilităţii bacteriene Deficit de activitate a nitrofuran-reductazei (C)
Nitroimidazoli	Diminuarea permeabilităţii bacteriene Activitate insuficientă a nitro-reductazei

C – determinism cromozomial; P – determinism plasmidic; PBP – penicillin binding proteins; APAB – acid paraaminobenzoic

BIBLIOGRAFIE

1. Agerso Y., D. Sandvang (2005) – Class 1 integrons and tetracycline resistance genes in alcaligenes, arthrobacter, and *Pseudomonas spp.* isolated from pigsties and manured soil, *Appl. Envirom. Microbiol.,* 71(12): 7941-7;

2. Angelescu Mircea (1998) – Terapia cu antibiotice, Ed. Medicală, Bucureşti.

3. Aoki T. (1993) – The structure of the chloramphenicol resistance gene on a transferable R plasmid from the fish pathogen *Pasteurella piscicida*, *Microbiol Immunol.* 37 (9):705-12;

4. Burton R.W. Gwendolyn and Engelkirk G. Paul (2002) – Microbiology for the Health Sciences, 7th

Edition, Chapter 9, Using antimicrobial agents to control microbial growth *in vivo*, 226-248.

5. Cromwell G.L. (2002) – Why and how antibiotics are used in swine production, *Anim.Biotehnol.*, 13 (1): 7-27;

6. Diaz M.A., Cooper R.K., Cloeckaert A., Siebeling R.J. (2006) – Plasmid-mediated high level gentamicin resistance among enteric bacteria isolated from pet turtles in Louisiana, *Appl. Envirom.Microbiol*, 72 (1): 306-12;

7. Dibner J.J., J.D. Richards (2005) – Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action, *Poult. Sci.,* 84 (4): 634-43;

8. FEDESA (2000) – Antibiotics for animals. A FEDESA perspective on antibiotics, Animal Health and the Resistance Debate, vol. February: 6;

9. Furushita M., Shiba T., Maeda T., Yahata M., Kaneoka A., Takahashi Y., Torii K., Hasegawa T., Ohta M. (2003) – Similarity of tetracycline resistance genes isolated from fish farm bacteria to those from clinical isolates, *Appl Envir. Microbiol,* 69 (9): 5336-42;

10. Collis H., (1995) – Integrons and Mobile Gene Cassettes, *Mol. Micr.*15:593-600;

11. Heinemann J.A. (1999) – How antibiotics cause antibiotic resistance, *Drug Discov Today*, 4 (2): 72-79;

12. Henderson C.W. (2000) – Mechanism of Antibiotic Resistance Due to Bacterial Virus, *World Disease Weekly*, 5-7;

13. Henderson D. A. (1999) – Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* isolates: detection of gyrA resistance mutations by mismatch amplification mutation assay PCR and DNA sequence analysis, *Journal of Clin Microbiology, Record* 108,8-12;

14. Jackson C.R., Fedorka C.P.J., Barrett J.B., Ladely S.R. (2004) – Effects of tylosin use on erythromycin resistance in enterococci isolated from swine, *Appl. Envirom. Microbiol,* 70 (7): 4205-10.

15. Johnson A.P., Burns L., Woodford N., Threlfall E.J., Naidoo J., Cooke E.M., George R.C. (1994) – Gentamicin resistance in clinical isolates of *Echerichia coli* encoded by genes of veterinary origin, *J. Med. Microbiol.*, 40 (3): 221-6.

16. Kehrenberg C., Weckenthin C., Schwarz S. (1998) – Tn570, a transposon-like element from *Pasteurella multocida* mediating tetracycline resistance, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42 (8): 2116-8;

17. Kim E.H, Aoki T. (1996) – Sulfonamide resistance gene in a transferable R plasmid of *Pasteurella piscicida*, *Microbiol. Immunol.* 40(5):397-9;

18. Kuhn F., Cottagnound M., Acosta F., Flatz L., Enteza J., Cottagnound P. (2003) – Cefotaxine acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis due to penicillin-resistant pneumococci and prevents selection of levofloxacin resistant mutants *in vivo*, *Antimicrob Agents Chemother.*, 47 (8): 2487-91;

19. Marble Michelle (1999) – Plasmid DNA associated with specific bands in PFGE patterns of antibiotic –resistant *Salmonella* serotype *enteritidis*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy Record* 107, 5-7;

20. McDermott P.F., Zhao S., Wagner D.D., Simjee S., Walker R.D., White D.G. (2002) –The food safety perspective of antibiotic resistance, *Anim.Biotehnol.,* 13(1):71-84;

21. Ribera A., Roca I., Ruiz J., Gibert I., Vila J. (2003) – Partial characterization of a transposon containing the tet (A) determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*, *J. Antimicrob. Chemother.* 52 (3): 477-80;

22. Rubinstein E. (1999) – Antimicrobial resistance-pharmacological solutions, *Infection* 27, Suppl 2: S32-4;

23. Sannes M.R., Kuskowski. M.A., Johnson J.R. (2004) – Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains isolated from urine of women with cystitis or pyelonephritis and feces of dogs and healthy humans, *J Am Vet Med Assoc.,* 225 (3): 368-73;

24. Sockett D.C., Valley Ann (2006) – Antimicrobial susceptibility testing, Wisconsin *Veterinary Diagnostic Laboratory,* April 14;

25. Swartz N. Morton (2000) – Minireview: Impact of antimicrobial agents and chemotherapy, from 1972 to 1998, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 2000-2016;

26. Todar K. (2002) – Antimicrobial agents used in treatment of infectious disease, Textbook of Bacteriology, Wisconsin-Madison,

27. Wray C., Hedges R.W., Shannon K.P., Bradley D.E. (1986) – Apramycin and gentamicin resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolated from farm animals*, J. Hygiene* (London), 97 (3): 445-56.