

## Răspunsul microorganismelor la tratamentele antimicrobiene

### The response of microorganisms to antimicrobial treatments

Romeo Teodor Cristina, Răzvan Florin Moruzi, Eugenia Dumitrescu, Florin Muselin,  
Alexandru Octavian Doma

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

[rtcristina@yahoo.com](mailto:rtcristina@yahoo.com)

**Cuvinte cheie:** antiinfecțioase, răspunsul microorganismelor  
**Keywords:** anti-infective, microorganisms' answer

#### Rezumat

Rezistența la antibiotice este semnalată peste tot în lume, aceasta compromite tratamentul bolilor infecțioase și este una dintre cele mai mari amenințări la adresa sănătății mondiale. Există două modalități prin care bacteriile patogene pot dezvolta rezistență la antibiotice: pe verticală, prin acumularea de modificări genetice în timpul procesului natural de copiere a genomului său, și pe orizontală, prin schimbarea genelor rezistente de la un microb la altul. Articolul prezintă diferența dintre bacteriile rezistente și cele sensibile la antiinfecțioase, modalitățile și manifestările, fazele și tipurile rezistenței și toate mecanismele conexe la antibiotice, antifungice și sulfamide.

#### Abstract

Antibiotic resistance is reported all over the world, it compromises the treatment of infectious diseases and is one of the biggest threats to global health. There are two ways in which pathogenic bacteria can develop resistance to antibiotics: vertically, by accumulating genetic changes during the natural process of copying its genome, and horizontally, by changing resistant genes from one microbe to another. The article shows the difference between resistant and anti-infective bacteria, the ways and manifestations, the phases and types of resistance and all the mechanisms related to antibiotics, antifungals and sulfamides.

## Răspunsul microorganismelor la antimicrobiene

### 1. Rezistența la antibiotice

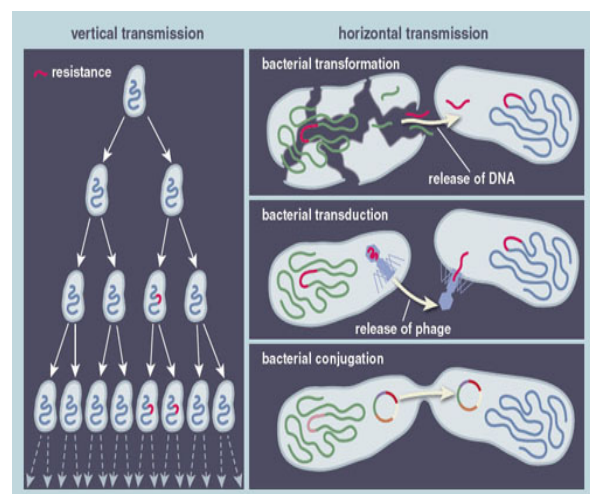
Este semnalată peste tot în lume, aceasta compromite tratamentul bolilor infecțioase și este una dintre cele mai mari amenințări la adresa sănătății mondiale.

Rezistența poate afecta orice specie, indiferent de vârstă și conduce la costuri medicale mari și mortalitate crescută. Bacteriile posedă în permanență capacitatea de a se adapta, de a evolua și de a dobândi rezistența la antibiotice.

Literatura de specialitate relevă mai multe moduri prin care o bacterie poate să fie rezistentă la un antibiotic, mecanismul general fiind prezentat în fig. 1.

Există două modalități prin care bacteriile patogene pot dezvolta rezistență la antibiotice:

pe verticală, prin acumularea de modificări genetice în timpul procesului natural de copiere a genomului său, și pe orizontală, prin schimbarea genelor rezistente de la un microb la altul (1).



**Figura 1.** Mecanismul general al rezistenței

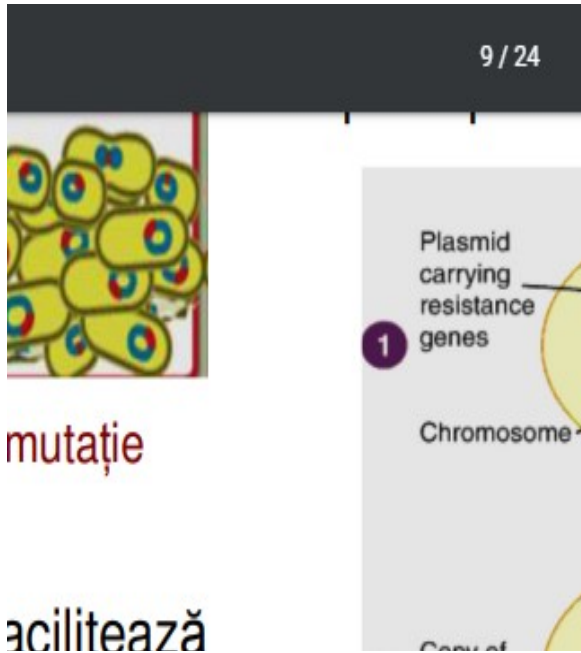


Figura 2. Cele două modalități prin care bacteriile patogene pot dezvolta rezistență la antibiotice (1)

Cei de la National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID, 2012), prezintă foarte sugestiv etapele și factorii generali ai instalării rezistenței la medicamente, astfel instalarea rezistenței la antibiotice este stadială, cunoscând trei etape principale:

**a) O mutație genetică poate provoca rezistență la medicamente** (vezi fig. 3).

Bacteriile se multiplică logaritmice. Câteva dintre aceste bacterii vor evolua și vor deveni mutante.

Unele dintre mutații pot determina rezistența bacteriilor la medicamente. În prezența medicamentelor, doar bacteriile rezistente vor putea supraviețui sau chiar să se multiplice.

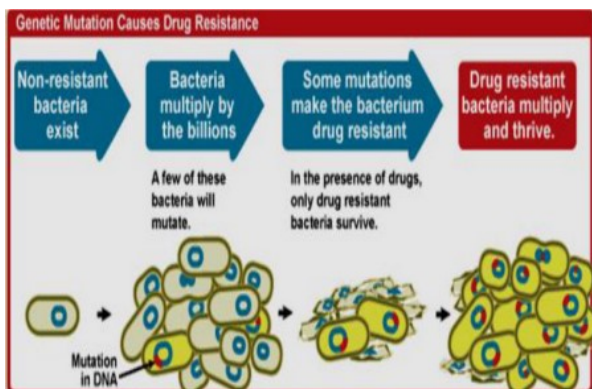


Figura 3. Rezistența determinată de o mutație genetică

**b) Modul în care transferul genelor facilitează răspândirea rezistenței** (vezi fig 4)

Bacteriile se multiplică de ordinul miliardelor, iar care posedă ADN-ul rezistenței la medicamente pot transfera o copie ale acestor gene altor bacterii. Bacteriile non-rezistente vor primi ADN-ul nou și astfel devin și acestea rezistente la medicamente. În prezența medicamentelor, numai bacteriile rezistente vor supraviețui, acestea se vor multiplica și vor prospera.

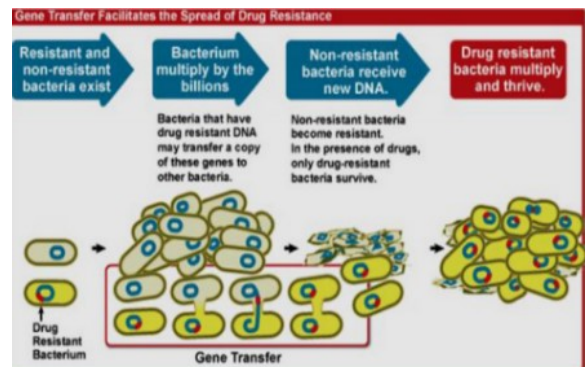


Figura 4. Modul în care transferul genelor facilitează răspândirea rezistenței

**c) Diferența dintre bacteriile non-rezistente și cele rezistente la medicamente** (vezi fig. 5).

Bacteriile non-rezistente se multiplică, iar odată cu tratamentul medicamentos acestea mor, în timp ce bacteriile rezistente la medicamente continuă să se multiplice și să se răspândească și după instituirea tratamentului.

Acestea au nevoie de energie și resurse pentru a se menține și reproduce. În consecință, un genom mai mare va avea nevoie de mai multă energie pentru al păstra în funcțiune și pentru duplicarea lui în timpul reproducerii.

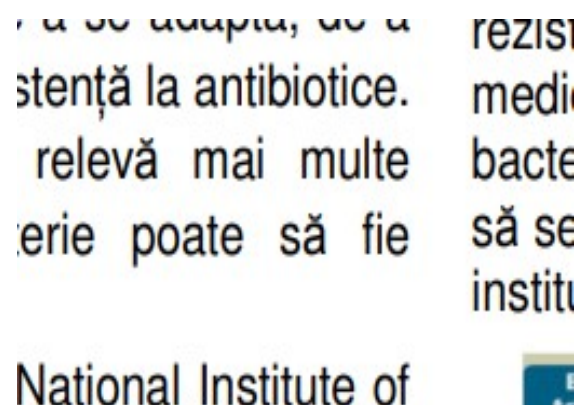
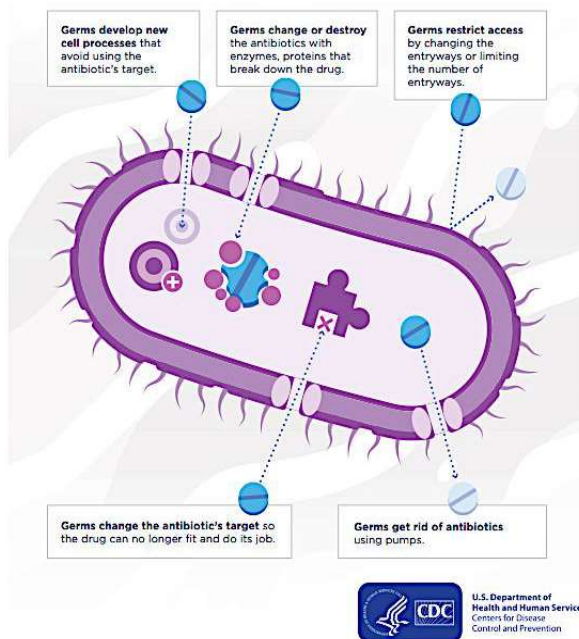


Figura 4. Diferența dintre bacteriile non-rezistente și cele rezistente

Se cunoaște că bacteriile cresc mult mai repede și într-un număr mult mai mare decât majoritatea altor organisme.

*Într-un singur pumn de noroi sunt mai multe bacterii decât întreaga populație de oameni din lume.*

Populația mare de bacterii este urmată de concurența intensă, și funcționează pe principiul „cel mai adaptat va supraviețui”. La bacterie, ADN-ul în exces în această competiție este considerat „balast”, fiind rapid eliminat, în cazul în care o secvență a ADN ului nu este esențială supraviețuirii sau nu conferă un avantaj selectiv, va fi rapid mutat și scos din genomul de evoluție al populației bacteriene. Pentru ca o genă și/sau o parte din genomul bacteriilor să rămână funcțională pe o perioadă îndelungată, acesta trebuie să ajute la îmbunătățirea supraviețuirii și / sau competitivității bacteriilor. Modalitățile de răspuns ale microorganismelor la acțiunea antibioticelor și antifungicelor este prezentată în figura 5.



**Figura 5.** Cai ale microorganismelor de a contracara efectul antimicrobian (2)

La nivel individual, o persoană poate dezvolta o infecție rezistentă la tratamentul cu antibiotice, urmare a tratamentului de durată sau profilactic, spre deosebire de tratamentele pe termen scurt, cum este cazul infecțiilor acute. Acest lucru poate înseamna și că

bacteriile își pot pierde rezistența la antibioticele care nu au fost utilizate frecvent.

Dezvoltarea și întreținerea rezistenței la antibiotice este, de obicei, dependentă de populația bacteriană, aceasta fiind expusă frecvent dozelor non - letale de antibiotice, desigur fără a uita că unele bacterii sunt rezistente natural la unele antibiotice.

În realitate, aceasta înseamnă că rezistența la antibiotice este posibil să apară în medii în care bacteriile sunt frecvent expuse la antibiotice.

Bacteriile devin rezistente la un antibiotic sau grup de antibiotice ca urmare a mai multor **interacțiuni specifice:**

### **Inactivarea medicamentului sau deturnarea de la calea metabolică**

Este urmarea degradării enzimatică a antibioticului de către enzimele bacteriene cum sunt betalactamazele (penicilinazele și cefalosporinazele). Inactivări pot surveni și la aminoglicozide, care pot fi acetilate sau fosforilate (de acetilaze și fosforilaze).

### **Alterarea țintei sau structurii enzimatic**

Receptorul unde acționează de obicei antibioticul, poate să-și modifice afinitatea pentru bacterie și, astfel, răspunsul receptorului amplifică activitatea bacteriană și implicit să anuleze pe cea a medicamentului.

### **Acumularea scăzută a antibioticului în celulele bacteriene rezistente**

Apare de exemplu în cazul celulelor canceroase, când acumularea tetraciclinei descrește.

### **Tipurile de rezistență**

#### **a. Antibio rezistența naturală (adaptarea epigenetică)**

Se întâlnește la bacteriile care se confruntă în mod constant cu niveluri sub-inhibitorii ale unui antibiotic. Acestea sunt concentrații care sunt prea mici pentru a ucide populația bacteriană, dar poate dezvolta o rezistență temporară la antibiotice. Acest tip de

rezistență se numește adaptare epigenetică, și nu produce modificări genetice care pot fi permanent moștenite de generațiile ulterioare de bacterii. Aceasta poate fi echivalată cu *un atlet care își „dezvolta musculatura” prin pregătire fizică.*

La fel și bacteriile expuse la niveluri sub-inhibitorii ale unui antibiotic pot mobiliza mijloace de apărare, cum ar fi pompele de expulzare a antibioticelor, enzime pentru a le descompune, sau se pot reduce pur și simplu prin permeabilitatea peretelui celular la moleculele de antibiotice.

După cum se poate urmări în figura 5, antibioticele de obiceiucid bacteriile prin blocarea sau interferarea activității enzimelor necesare metabolismului lor propriu (poz.1).

Bacteriile au „inventat” mecanismul *ply sly*, „adaptarea vicleană” pentru a se sustrage de la atacul antibacterian. Astfel bacteriile vor „scurpa” afara enzimele proprii pentru a diminua efectul antibioticului (poz.2).

Apoi acestea vor închide peretele celular pentru a preveni pătrunderea altor antibiotice (poz.3) și vor pompa antibioticul în exterior înainte ca acesta să poată ucide (poz.4), bacteriile mai pot modifica enzima vizată pentru a dezactiva medicamentul (poz.5). În acest mod bacteriile pot trece cu ușurință la cele mai utile instrumente proprii de supraviețuire și pentru alte invazii antibacteriene

adaptare epigenetică, și nu produce modificări genetice care pot fi permanent moștenite de generațiile ulterioare de bacterii [27, 42, 48]. Aceasta poate fi echivalată cu un atlet care își

expulză antibioticele, enzime pentru a le descompune, sau se pot reduce pur și simplu prin permeabilitatea peretelui celular la moleculele de antibiotice.

**Figura 5.** Adaptarea epigenetică

## b. Antibio rezistența câștigată

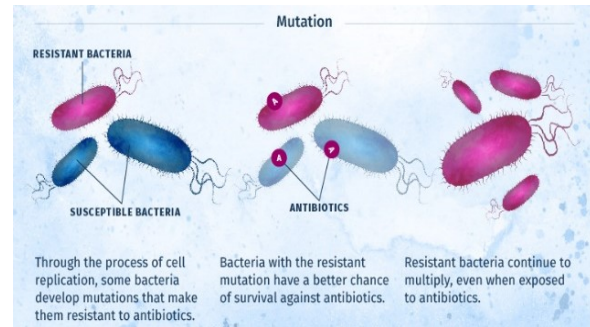
Apare la toate antibioticele, mai rapid sau mai lent. Acesta reprezintă și motivul pentru care unele antibiotice descoperite, sintetizate, extrase și cercetate terapeutic nu sunt introduse în terapeutică.

### b.1. Adaptarea genetică (prin mutații genetice și selecție)

Numeroase surse, cel mai adesea de origine exogenă pot determina apariția

rezistenței. Radiațiile UV pot provoca daune și modificări permanente ale ADN-ului.

Mutațiile genetice sunt defapt mici modificări ale codului genetic care apar la întâmplare în timpul replicării ADN-ului, sau ca rezultat al expunerii la radiațiile ionizante, ca factori mutageni (fig. 6).



**Figura 6.** Adaptarea genetică – prin mutații

Multe mutații genetice se petrec în porțiuni ale genomului care nu sunt esențiale pentru organism și care nu se modifică în mod semnificativ în funcționarea organismul.

Unele antibiotice sunt mai predispușe să devină mai puțin eficace ca urmare a mutațiilor genetice în bacteriile țintă.

Unele antibiotice au ca țintă enzima bacteriana denumită ADN-giraza. Antibioticul se leagă de această enzimă, care împiedică replicarea ADN-ului bacterian.

O mutație unică la o anumită poziție în această enzimă poate stopa efectul antibioticului și va permite bacteriilor să devină rezistente la antibiotic.

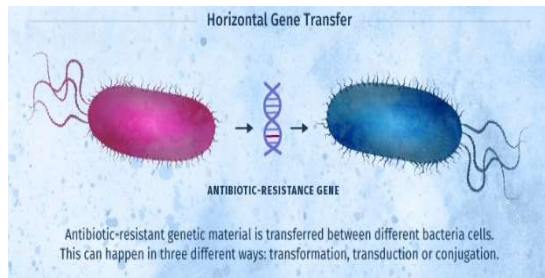
Din această cauză numeroase antibiotice nu sunt recomandate pe termen lung, parțial și din cauza creșterii probabilității ca unele bacterii să devină rezistente.

### b.2. Achiziționarea genetică

Bacteriile pot dobândi bucăți mari de ADN de la alte bacterii, virusuri și din mediu.

Este aproape imposibil pentru unele bacterii de a evolua la întâmplare și de a întâlni o gena sau o enzima, care oferă o rezistență împotriva unui anumit antibiotic (cel puțin într-un interval de timp de săptămâni, luni și ani).

Bacteriile au mai multe moduri de a achiziționa aceste bucăți mari de ADN care conțin de multe ori mai multe gene complete.



**Figura 7. Transferul de gene**

**Plasmidele.** Sunt piese mobile a ADN-ului (adesea circulare) astfel bacteriile pot tranzacționa cu ușurință și le pot dobândi din mediu, multe bacterii au plasmide multiple.

Plasmide pot conține gene care inactivează un antibiotic. Bacteria capătă o plasmidă a rezistenței, adică, un fragment de ADN care transportă gene extracromozomiale ce pot modifica rezistența la antibiotice. Informația genetică prezentă în plasmide reprezintă un factor important în patogenitatea și invazivitatea bacteriilor, în viteza de apariție a unor tulpini patogene invazive, rezistente la medicamentele antimicrobiene și în debutul simptomelor.

**Transpozonii.** Sunt secțiuni de ADN care pot sări dintr-un loc în altul în codul genetic, sau chiar la codul genetic unui alt organism

**Bacteriofagii.** Aceștia pot copia și insera în codul genetic, mai precis în genomul bacteriilor infectante.

**Conjugarea** apare în cazul în care există două bacterii care sunt direct adiacente una față de alta, crează o conexiune directă împărțind ADN-ul.

**Naked ADN-ul (liber)** bacteriile înglobează ADN-ul liber găsit în mediul înconjurător. Acest ADN poate fi de la bacterii moarte, sau o parte a unei structuri de biofilm (unele bacterii folosesc ADN-ul ca o structură pentru a se ancora într-o suprafață). Bacteriile pot utiliza tehnici pentru a obține ADN-ul și care le ajute să devină rezistente la un anumit tip și / sau clasă de antibiotice.

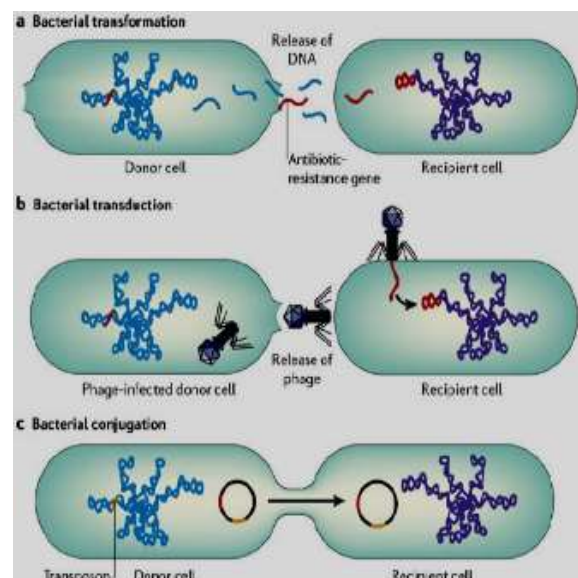
### Fazele instalării rezistenței

**Transformarea** apare atunci când fragmente de ADN libere, ca urmare a lizei unui organism, sunt preluate de către un alt

organism. Gena rezistenței la antibiotice poate fi integrată în cromozom sau plasmida celulei destinatarului.

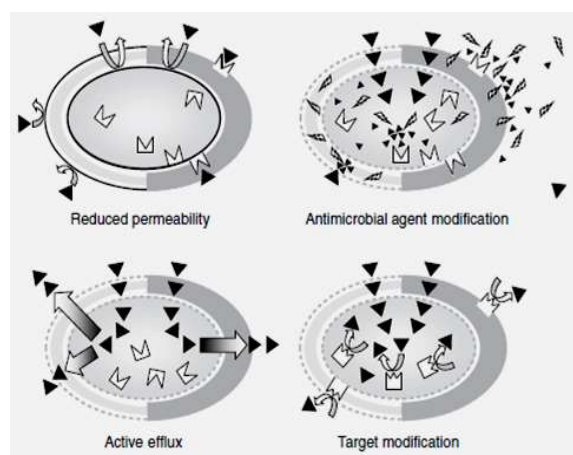
**Transducția** este faza în care genele rezistenței la antibiotice sunt transferate de la o bacterie la alta prin intermediul bacteriofagilor și pot fi integrate în cromozomul celulei recipiente, fenomen cunoscut sub denumirea de lizogenie.

**Conjugarea** e consecința contactului direct care are loc între două bacterii: plasmidele vor forma un pod de împerechere și ADN-ul este schimbat, situație care poate duce la dobândirea de gene rezistente la antibiotice de către celula destinatar.



**Figura 8. Fazele instalării rezistenței**

**Mecanismele rezistenței se pot împărți în patru mari categorii,** conform fig. 9:



**Figura 9. Cele patru mecanisme ale rezistenței**

**Scăderea permeabilității** este cea mai comună formă de rezistență naturală. În acest caz, antibioticul nu poate penetra suprafața bacteriei și deci nu poate ajunge la nucleul celulei. În cazul bacteriilor Gram pozitive, peretele bacterian este mai permisiv la pătrunderea antibioticelor, dar în cazul bacteriilor Gram negative, aceasta reprezintă o barieră greu de depășit și care variază în funcție de specia bacteriană.

De exemplu, peretele celulei este mai permeabil în cazul speciilor de *Neisseria* și *Haemophilus*, *P. aeruginosa* și a tulpinilor de *Proteus* indol pozitive.

În cazul lui *Escherichia coli* și a altor enterobacterii, proteina specifică (porina) va preveni pătrunderea antibioticelor hidrofiele cu o greutate moleculară de până la 650 daltoni.

Exemple: Rezistența bacililor Gram negativi datorită scăderii permeabilității în cazul penicilinei G, eritromicinei, clindamicinei și rezistența la vancomicină. Rezistența streptococilor, a lui *Pseudomonas aeruginosa* și a altor bacterii anaerobe la aminoglicozide.

**Modificarea sau inactivarea antibioticelor** este mecanismul cel mai comun al rezistenței dobândite și este determinată în mare măsură de producția enzimelor betalactamaze.

Betalactamazele reprezintă un grup de enzime produse de bacteriile Gram pozitive, Gram negative aerobe și anaerobe capabile să hidrolizeze inelul beta-lactamic și astfel să inactiveze antibioticul corespunzător.

Acest mecanism specific a fost dovedit de mult a fi un factor important în rezistența germenilor ca *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* și unele enterobacterii.

Informațiile genetice pentru sinteza acestor enzime pot fi conținute într-un cromozom sau pe o plasmidă și producția acesteia poate fi o caracteristică de producție constantă a bacteriilor, deși pot fi induse și în prezența unui substrat corespunzător.

Betalactamazele, pe baza profilului de substrat și a răspunsului la inhibitorii enzimatici sunt clasificate în cinci grupe mari. În practică, cele mai importante sunt grupurile I și III.

**Grupa I betalactamică** e produsă în cantități semnificative, în prezența antibioticelor, codificate de către genele cromozomului și distribuite între tulpinile *Enterobacteriaceae*. Aceste lactamaze sunt responsabile pentru rezistența tulpinilor Gram negative nozocomiale la cefalosporine.

Categoria de **enzime III lactamazice** sunt active asupra penicilinelor și cefalosporinelor și sunt aproape întotdeauna codificate plasmidic, acest grup include TEM betalactamaza prezentă în: enterobacterii, *H. influenzae* și *N. gonorrhoeae*. Printre bacteriile producătoare de betalactamază anaerobe este de remarcat *Bacteroides fragilis* care produce o cefalosporinază, inactivată de către acidul clavulanic.

Sulbactamul și acidul clavulanic sunt capabile de a inhiba betalactamazele, în esență, cele mediate de plasmide atunci când sunt combinate cu anumite antibiotice, amoxicilina, ampicilina, ticarcilina și altele.

Recent au fost identificate tulpini bacteriene betalactamazice care pot hidroliza noile betalactamazine. În acest grup sunt incluse enzimele izolate din tulpinile plasmidice mediate de *K. pneumoniae* care au capacitatea de a hidroliza cefotaxina și alte cefalosporine din a treia generație, precum și aztreonamul și enzimele mediate de cromozomi prezente în tulpinile de *Pseudomonas maltophilia* precum și în *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, și *Bacteroides fragilis* capabile să hidrolizeze imipenemul și meropenemul.

**Modificarea locului de acțiune pentru antibiotic** este un mecanism de rezistență care se referă la modificările produse în structura sau etapele metabolismului, pentru care medicamentele își exercită acțiunea. Aceasta se va realiza fie prin creșterea concentrației unei substanțe competitive, fie prin modificarea a diferite structuri alternative bacteriene.

### **Toleranța**

Nu este considerată un mecanism clasic de rezistență, în practică putându-se comporta ca atare. Ea este atribuită selecției de mutații deficitare în sisteme autolitice. Probabil că

dozele mari concepute pentru a atinge niveluri mult peste MIC ale microorganismelor ar reduce selecția acestor subpopulații atunci când e necesară prelungirea duratei tratamentului.

### Pompele de eflux (vezi tabelul 1/)

**Tabelul 1.**

Mecanisme de rezistență, activitate și factorii determinanți ai rezistenței la antibiotice

| Mecanism / Clasă   | Activitate   | Factorul determinant   | Specii bacteriene  |
|--|--|--|--|
| <b>Alterarea enzimatică</b>  |  | Penicilinază   | <i>Staphylococcus aureus</i>   |
| <b>β-Lactami</b><br>(Inhibă sinteza peretelui celular)   | -cidă  | Carbapenemază (KPC-1, KPC-2, KPC-3)  | <i>E. coli, K. pneumoniae</i>  |
|  |  | Cefalosporinază<br>Clasa C beta-lactamază.<br>Această enzimă desface inelul beta-lactamic și dezactivează antibioticele  | <i>E. coli, Salmonella, Klebsiella</i>   |
|  |  | Clasa A beta-lactamază.<br>Această enzimă desface inelul beta-lactamic și dezactivează antibioticele   | <i>E. coli</i>   |
|  |  | Clasa D beta-lactamază.<br>Această enzimă desface inelul beta-lactamic și dezactivează antibioticele   | <i>E. coli</i>   |
| <b>Aminoglicozide</b><br>Agenți care se leagă de subunitatea ribozomală 30s, inhibând sinteza proteică bacteriană, ceea ce duce la moartea celulelor                       | -cidă  | Aminoglicozide-enzime modificate   | <i>S. aureus, S. marcescens, E. coli, Acinetobacter baumannii, K. pneumoniae, K. oxytoca, E. coli, Str. hygroscopicus, S. enterica, P. aeruginosa, E. coli</i> |
|  |  | N-acetiltransferază (plasmide, transpozoni, integron)  | <i>K. pneumoniae, Salmonella spp., E. coli, K. pneumoniae, Salmonella spp.</i>   |
|  |  | O-fosfo-transferază  | <i>Salmonella spp., E. coli, S. epidermidis, E. faecium, Str. suis, S. aureus</i>  |
|  |  | O-nucleotidil-transferază  | <i>E. coli, S. epidermidis, E. faecium, Str. suis, S. aureus</i>   |
| <b>Lincosamide (Lincomicină)</b><br>Acționează asupra unităților ribozomale 30s și 50s, rezultând o inhibiție reversibilă a sintezei proteice (în general bacteriostatice) | -statică   | Streptogramina A O-acetiltransferază<br>Streptogramina B hidrolază   | <i>Staphylococcus aureus</i>   |
| <b>Macrolide</b><br>Acționează asupra unităților ribozomale 30s și 50s, rezultând o inhibiție reversibilă a sintezei proteice (în general bacteriostatice)                 | -statică   | Eritromicin esterază tip I<br>Eritromicin esterază tip II  | <i>E. coli</i>   |
|  |  | Aminoglicozid N-acetiltransferază, care modifică ARN adenin N-6-metiltransferază - metilează adenina la poziția 2058 din unitate 23S ARN, conferind rezistență la eritromicină | <i>S. aureus</i>   |
| <b>Cloramfenicol</b><br>Acționează asupra unităților ribozomale 30s și 50s, rezultând o inhibiție reversibilă a sintezei proteice (în general bacteriostatice)             | Principal bacteriostatic, devine -cid împotriva unor agenți patogeni | cloramfenicol acetiltransferază (CATs)   | <i>Salmonella typhimurium, P. aeruginosa, E. coli</i>  |
|  |  | Grupul A cloramfenicol acetiltransferază, pot inactiva cloramfenicolul   | <i>E. coli</i>   |
|  |  | Grupul B cloramfenicol acetiltransferază, pot inactiva cloramfenicolul.<br>Grupul A cloramfenicol acetiltransferază  | <i>S. aureus</i>   |

| <b>Scăderea permeabilității</b>   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <b>Aminoglicozide (Kanamicină)<br/>Fenicoli (Florfenicol)</b>   | cidă  |   |   |
| <b>Cefalosporine</b><br>(Prima generație)   |   |   |   |
| <b>Inhibitori ai acidului folic</b><br>(Sulfamide)  | statică   |   |   |
| <b>Macrolide</b>  | statică   |   |   |
| <b>Chinolone si Florochinolone</b>  | cidă  | DHFR  | <i>Staphylococcus aureus</i>  |
| <b>Pompe de eflux</b>   |   |   |   |
| <b>Aminoglicozide</b> (Streptomycină)   | Cidă  | Sistem de transport al diviziunii celulelor de rezistență.<br>Pompă de eflux cu rezistență multidrog.   | <i>E. coli</i>  |
| <b>Cefalosporină (prima generație)</b>  |   |   |   |
| <b>Macrolide</b><br>Alterează subunitatea ARN 23s, modificarea structurii medicamentului sau ribozomilor, eflux | Statică   | Plasmide<br>Transpozoni<br><br>Sistem de transport al diviziunii celulelor de rezistență.<br>Pompă de eflux cu rezistență multidrog.<br>Transportor principal pentru superfamilie<br>Pompă de eflux Macrolide-Lincosamide-Streptogramină B. | <i>S. epidermidis</i><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><br><i>Str. pyogenes</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br><i>E. coli</i><br><i>E. coli</i><br><i>S. aureus</i> |
| <b>Cloramfenicol</b>  | Principal bacteriostatic devine –cid împotriva unor agenți patogeni | Pompă de eflux cloramfenicol  | <i>E. coli</i>  |
| <b>Chinolone</b>  | -cidă   | Pompă de eflux cu rezistență multidrog.   | <i>E. coli</i>  |
| <b>Tetraciline</b>  | -statică/cidă   | Pompă de eflux tetraciline  | <i>Proteus</i><br><i>Enterobacter</i><br><i>Pseudomonas</i><br><i>Salmonella Escherichia</i><br><i>S. aureus</i>  |
| <b>Trimetroprim</b>   | statică singur<br>-cidă asociat cu sulfamide                        |   |   |
| <b>Alterarea situsului de acțiune</b>   |   |   |   |
| <b>Aminoglicozide</b><br>Alterarea subunități ARN 16s, modificarea structurii medicamentului                    | -cidă   |   |   |
| <b>Cefalosporină primă generație</b><br>Alterează legăturile penicilină-proteină                                |   |   |   |
| <b>Chinolone s Fluoroquinolone</b>  | -cidă   |   |   |
| <b>Tetraciline</b><br>Mutații ale situsului de acțiune (ribozomi)   | -statică / cidă   |   | <i>E. coli</i>  |
| <b>Protejarea situsului de acțiune</b>  |   |   |   |
| <b>Glicopeptide (vancomicină)</b><br>Situs de acțiune peretele celular  | -cidă   |   | <i>S. aureus (vanA)</i>   |
| <b>Chinolone</b>  | -cidă   | Pentapeptide care protejează ADN giraza de inhibarea chinolonelor   | <i>E. coli</i>  |
| <b>Supraproducție</b>   |   |   |   |
| <b>Cloramfenicol</b><br>Modificarea sau mutații ale situsului de acțiune (ribozomi)                             | Principal bacteriostatic, devine –cid împotriva unor patogeni       |   |   |

## 2. Rezistența la antifungice

Deși prevalența rezistenței antifungice nu este la nivelurile observate la unele bacterii împotriva diferitelor antibiotice, opțiunile de tratament pentru infecțiile fungice invazive sunt limitate. În mod clar, sunt necesare noi strategii de tratament pentru a rezolva această problemă, pe lângă depășirea efectelor toxice / efectelor adverse și a interacțiunilor medicamentoase asociate cu antifungicele disponibile în prezent, care pot limita eficacitatea terapiei.

Creșterea incidenței infecțiilor fungice (vezi fig.10) a condus la folosirea masivă a antifungicelor, astfel s-au realizat cercetări masive asupra agenților antifungici, și o creștere a rezistenței la antifungice după cum reiese din creșterea numărului de publicații începând cu anii 1960.

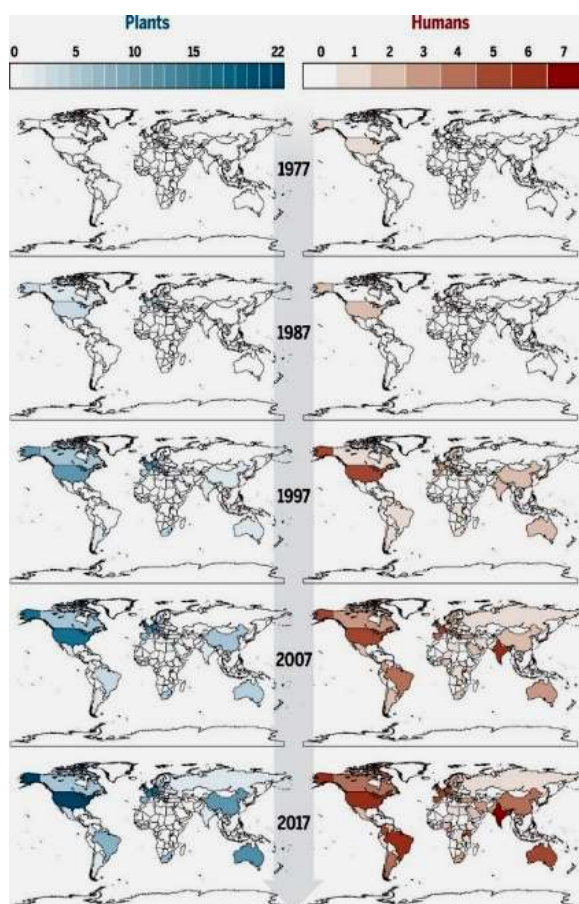


Figura 10. Creșterea incidenței infecțiilor fungice

Rezistența la medicamentele antifungice poate fi intrinsecă sau dobândită.

Rezistența intrinsecă este o caracteristică moștenită a speciei sau tulpinei. În schimb, rezistența dobândită apare când un izolat sensibil anterior dezvoltă un fenotip rezistent, de obicei ca urmare a unui tratament prelungit cu antifungice.

Mecanismul precis asociat cu rezistența dobândită depinde de modul de acțiune al clasei de medicamente antifungice. Spre deosebire de celulele bacteriene, cele fungice intacte nu preiau cu ușurință ADN-ul exogen.

Arsenalul nostru limitat de antifungice este în continuare amenințat de dezvoltarea tulpinilor de ciuperci rezistente la multe medicamente și apariția agenților patogeni rezistenți intrinsec.

Microorganismele dezvoltă mecanisme pentru a contracara efectele fungicide sau fungistatice ale tuturor claselor antifungice.

### Mecanisme de rezistență

Fungii se bazează pe următoarele mecanisme majore:

- **reducerea acumulării medicamentului în celula fungică**
- **eliminarea antifungicelor prin pompe de eflux**
- **scăderea afinității medicamentului pentru țintă**
- **modificări ale metabolismului pentru a contrabalansa efectul medicamentului**

Mecanismele moleculare ale rezistenței primare (fig. 11) sunt extrem de diverse și specifice fiecărui agent antifungic.

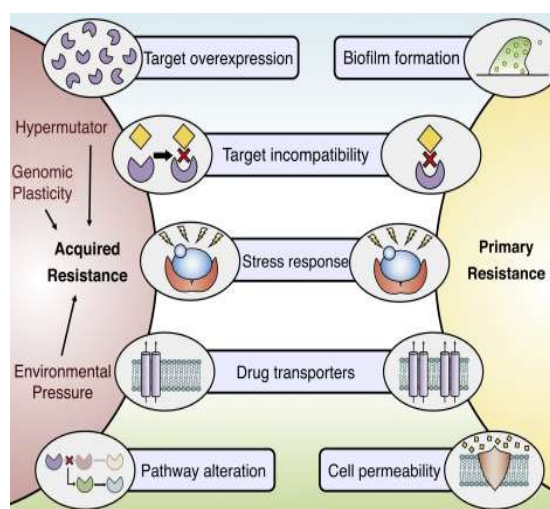


Figura 11. Mecanismele de rezistență la antifungice

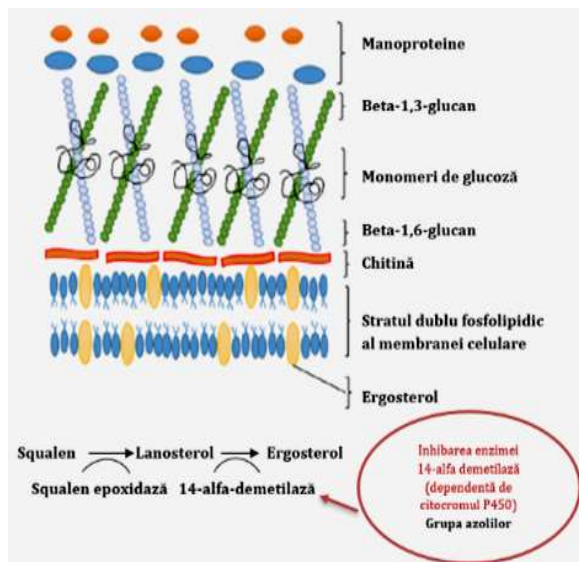
În prezent sunt acumulate numeroase date despre rezistența fungilor patogeni la acțiunea diverselor preparate medicamentoase.

**Azoli** se leagă cu fragmentele ferice ale zonelor de legare a hemului și blochează substratul natural al enzimei - lanosterol, perturbând astfel procesul de biosinteză (vezi tabelul 2 și fig. 12).

**Tabel 2.**  
Mecanismele rezistenței la azoli

| Agent antifungic   | Situs de acțiune  | Mecanism de rezistență   |
|--|---|--|
| <b>Azoli</b>   | -inhibarea funcției   | -eflux mediat de transportori                                    |
| <b>Imidazoli:</b><br>Clotrimazol,<br>Enilconazol,<br>Ketoconazol,<br>Miconazol | citocromului P450: 14 $\alpha$ -lanosterol demetilază (ERG11) | -scăderea afinității asupra Erg11p prin mutații;                 |
| <b>Triazoli:</b><br>Fluconazol,<br>Itraconazol,<br>Posaconazol                 | -interferarea sintezei ergosterolului                         | - creșterea ERG11;<br>- alterări ale biosintezei ergosterolului; |

Mecanismele de rezistență la azoli care vizează membrana celulară pot apărea prin superexpresia sau modificarea țintei, suprareglarea activității transportatorilor, sau inducerea modificărilor celulare care reduc toxicitatea medicamentului sau induc toleranță față de medicament.



**Figura 12.** Inhibarea biosintezei de ergosterol de către azoli

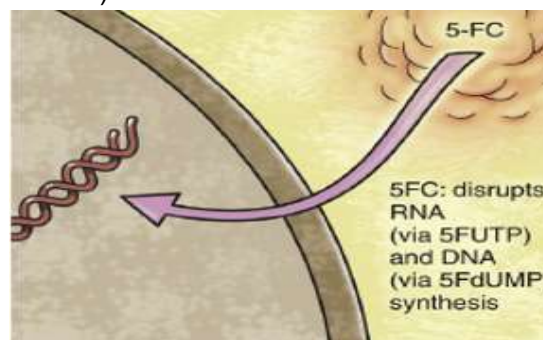
Unul dintre cele mai răspândite mecanisme de rezistență la acțiunea preparatelor antifungice este supraexpresia enzimelor implicate în biosinteza

ergosterolului: enzima lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaza citocrom P450-dependentă (cunoscută ca Erg11 la levuri, de ex. la *Candida albicans* și *Cryptococcus neoformans*, și ca Cyp51A la fungii miceliali, ca de ex. *Aspergillus fumigatus*).

Levurile din genul *Malassezia* sunt foarte susceptibile la itraconazol și posaconazol și mai puțin la fluconazol, indiferent de specie și de sursă. Toți derivații azolici, cu excepția fluconazolului, prezintă o bună activitate antifungică *in vitro* împotriva *M. furfur* și *M. pachydermatis*.

Posibilitatea ca *M. pachydermatis* să dezvolte rezistență la antifungicele din clasa azolilor a fost adesea indicată în literatura de specialitate pe baza testelor *in vitro*, dar *in vivo* s-au raportat doar două cazuri.

**Flucitozina** după pătrundere în celula fungică este convertită în 5-fluorouracil (forma metabolic activă) care inhibă replicarea ADN-ului și sinteza proteinelor (vezi fig. 13 și tabelul 3).



**Figura 13.** Mecanism de acțiune la flucitozină

Mecanismele moleculare de rezistență la flucitozină se datorează mutațiilor în enzima permeaza purin-citozinică (codificată de gena FCY2), care este responsabilă pentru gradul de utilizare a medicamentului în celulă.

**Tabelul 3.**  
Siturile de acțiune și mecanismul de rezistență la flucitozină

| Agent antifungic                | Situs acțiune         | Mecanism de rezistență  |
|---------------------------------|-----------------------|---|
| 5-floropirimidine (Flucitozina) | Sinteza de ADN și ARN | Defect de permeabilitate a citozinei<br>Deficiență sau lipsă de enzime implicate în metabolizarea flucitozinei<br>Dereglaarea căii biosintetice a pirimidinei |

**Polienele** (Amfotericina B, Nistatinul) acționează la nivelul biosintezei de ergosterol, prin legarea ergosterolului din membrana celulelor fungice și formarea unui complex capabil să modifice membrana celulară, cu formare de pori membranari care conduc la pierderi de ioni monovalenți și mai apoi la moartea celulelor. A fost descrisă rezistență la izolatele de *Candida spp.*, *C. immitis* și *Mucor spp.*

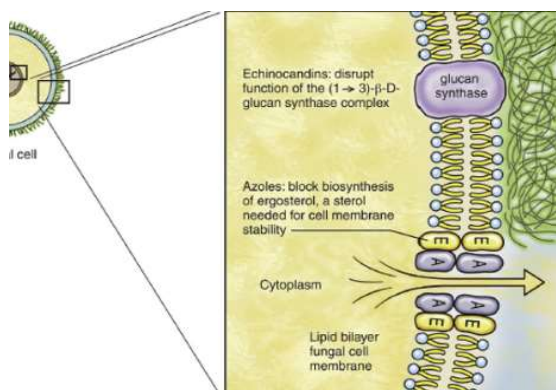


Figura 14. Mecanismul de rezistență la poliene

**Echinocandinele** (Caspofungina – substanța cea mai importantă) inhibă  $\beta$ -1,3 glucan sintetază prin modificarea afinității echinocandinelor pentru sintetaza  $\beta$  (1,3) – glucanului (vezi fig. 15).

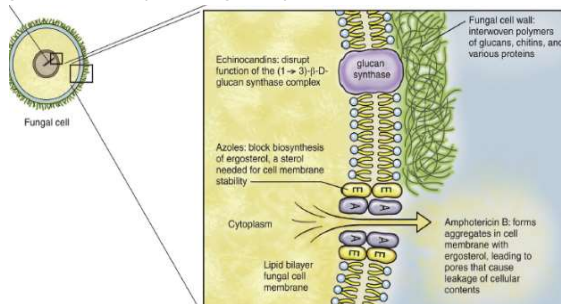


Figura 15. Mecanism de rezistență la echinocandine

### 3. Sulfamidorezistența

Poate fi naturală și câștigată. **Rezistența naturală** (fig. 16) apare la bacteriile și microorganismele care pot lua acidul folic preformat din mediu, deoarece nu pot să-l sintetizeze singure.

**Rezistența câștigată** apare mai rapid și are durată mai lungă.

Are la bază adaptarea enzimatică a metabolismului bacterian sau a unei specii a bacteriilor sau medieri ale factorului R. Mecanismul de apariție a rezistenței este prezentat în fig. 16 și tabelul 4.

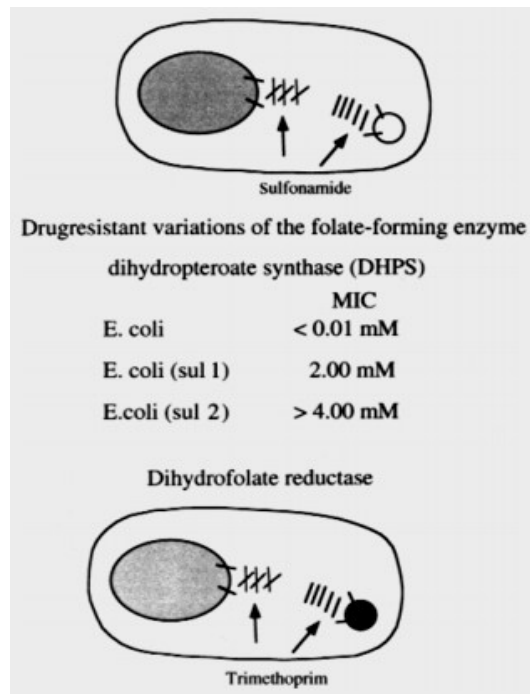


Figura 16. Rezistență naturală determinată de plasmide la sulfamide (sus) și trimetoprim (jos)

**Tabel 4.**  
Mecanism de acțiune la sulfamide și Trimetoprim

| Substanțe  | Activitate        | Factorul determinant                     | Specii bacteriene |
|--|-------------------|--|-------------------|
| Sulfamide  | Statică           | dihidropteroat sintetază,                | <i>E. coli</i>    |
| (Agenți care acționează ca antimetaboliți) (Blochează metabolismul acidului folic prin inhibarea dihidrofolat reductază) |                   | care nu poate fi inhibată de sulfamide   |                   |
| Trimetoprim  | Statică singur    | Grupul B R67 dihidrofolat reductază      | <i>E. coli</i>    |
| (Agenți care acționează ca antimetaboliți) (Blochează metabolismul acidului folic prin inhibarea dihidrofolat reductază) | Cidă cu sulfamide | care nu poate fi inhibată de trimetoprim |                   |

## Bibliografie

1. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/combating-antibiotic-resistance>

2. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens.html>

**Nota:** alături de bibliografia citată, la redactarea acestui articol au fost citate integral sau parțial pasaje din următoarele materiale:

**Cristina T. Romeo, Doma O. Alexandru, Dumitrescu E, Muselin F, Chirilă B.A. (2018).** Despre evoluția și implicațiile fenomenului rezistenței la medicamentele antiinfecțioase și antiparazitare de uz veterinar și evoluția acestui fenomen în România. *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug*, 2018, 12(1):4-49.

Identificabil la: [http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1948-2018\\_VD\\_12\(1\)\\_ART2.RO.pdf](http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1948-2018_VD_12(1)_ART2.RO.pdf)

**Cristina T. Romeo (2018).** Evoluția & Implicațiile RAM în lumina On-Health în România, prezentare EFSA - Focal point Romania. Hotel Ramada Plaza, București. 25.10.2018. Identificabil la: [http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1971-2018\\_EFSA\\_CRISTINA\\_RT.pdf](http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1971-2018_EFSA_CRISTINA_RT.pdf)

**Cristina T. Romeo (2018).**

Evoluția / implicațiile fenomenului rezistenței la medicamentele antiinfecțioase și antiparazitare de uz veterinar. Prezentare ASAS 06.06.2018. Identificabil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1934-2018-ASAS.pdf> și <http://www.asas.ro/wcmqqs/sectii/medicinaveterinara/documente/Punct%20de%20vedere%20privind%20rezidenta%20la%20medicamente.pdf>

**Cristina T. Romeo.** Orientari privind utilizarea prudentă și rațională a antibioticelor la animale. Cursurile SNEC 2016. Identificabil la:

[http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1634-2016\\_SNEC\\_CRISTINA\\_T\\_Romeo.pdf](http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1634-2016_SNEC_CRISTINA_T_Romeo.pdf)

**Cristina T. Romeo (2010).** Suport curs farmacovigilență și toxicovigilență în medicina veterinară. Identificabil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/890-Suport%20curs.II.pdf>

**Cristina T. Romeo (2012).** Implicațiile uzului de antibiotice și despre chinolone în terapia veterinară. Identificabil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1122-2012-IOSUD-SDMVCurs.pdf>

**Cristina RT (2006).** Introducere în farmacologia și terapia veterinară, Ed. Solness, Timișoara.

**Cristina RT, Chiurciu V (2010).** Elemente de farmacovigilență și toxicovigilență în medicina veterinară, Ed. Brumar Timisoara

**Doma AO, Chirila AB, Dumitrescu E, Muselin F, Cristina RT (2015).** The importance of antibiotic resistance evolution in Western Romania's swine units. *J Biotechnol*, 208 Suppl., 2015, S102. doi:10.1016/j.jbiotec.2015.06.320

**ECDC (2010).** European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm.

**EFSA - European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control 2012 –** The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal*, 10(3):2598 [233 pp], doi:10.2903/j.efsa.2012.2598.

**EPRUMA 2018 -** Best-practice framework for the use of antibiotics in food-producing animals Disponibil la: [file:///E:/Downloads/Responsible%20Use%20of%20Anthelmintics%20EPRUMA\\_FIN\\_AL%20.pdf](file:///E:/Downloads/Responsible%20Use%20of%20Anthelmintics%20EPRUMA_FIN_AL%20.pdf)

**Lista O.I.E** a agentilor antimicrobieni importanti în medicina veterinară [http://cmvro.ro/files/download/noutati/Lista\\_OIE\\_a\\_agentilor\\_antimicrobieni.pdf](http://cmvro.ro/files/download/noutati/Lista_OIE_a_agentilor_antimicrobieni.pdf)

**Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015.** Trends from 2010 to 2015 (2017). Seventh ESVAC report 30 October 2017 (document EMA/184855/2017) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf)

**World Health Organisation (WHO) (2015).** Data Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early

Implementation. (ISBN 978-92-4- 154940-0). Disponibil la: <http://www.who.int/antimicrobialresistance/publications/surveillance-system-manual/en/>

**World Health Organisation (WHO) (2015).**

Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance ISBN 978-92-4-156494-6 Disponibil la: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163468/9789241564946\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163468/9789241564946_eng.pdf?sequence=1)

**World Health Organization (WHO) (2001).**

Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10

**World Health Organization Study Group (WHO) (2002).**

Future trends in veterinary public health. World Health Organ Tech Rep Ser., 907:1-85. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_CD\\_S\\_CSR\\_DRS\\_2001.10.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CD_S_CSR_DRS_2001.10.pdf)

**Sykes, J.E., Papich, M.G. 2013,** Antifungal Drugs. In Canine and Feline Infectious Diseases, (pp.87-96), Ed. Elsevier

**Scorzoni, L., Marcos, C.M., Assato, P.A., Oliveira, H.C., Costa-Orlandi, C.B., Fusco-Almeida, A.M. 2017,** Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis, Front. Microbiol. 8:36

**Riviere, J.E., Papich, M.G. 2018,** Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 10th ed., Chapter Antifungal and Antiviral Drugs, Ed. Wiley Blackwel

**Mareş, M., Năstasă, V., Moraru, R. 2013,** Terapia antifungică în medicina veterinară, Ed. PIM, Iaşi