



Problematiche ambientali dell'antimicrobico-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 sostanze chimiche 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**

Pinete

Eucalipti (oli per incendi)

Noci

Salvia (margini di area nuda)

- **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!

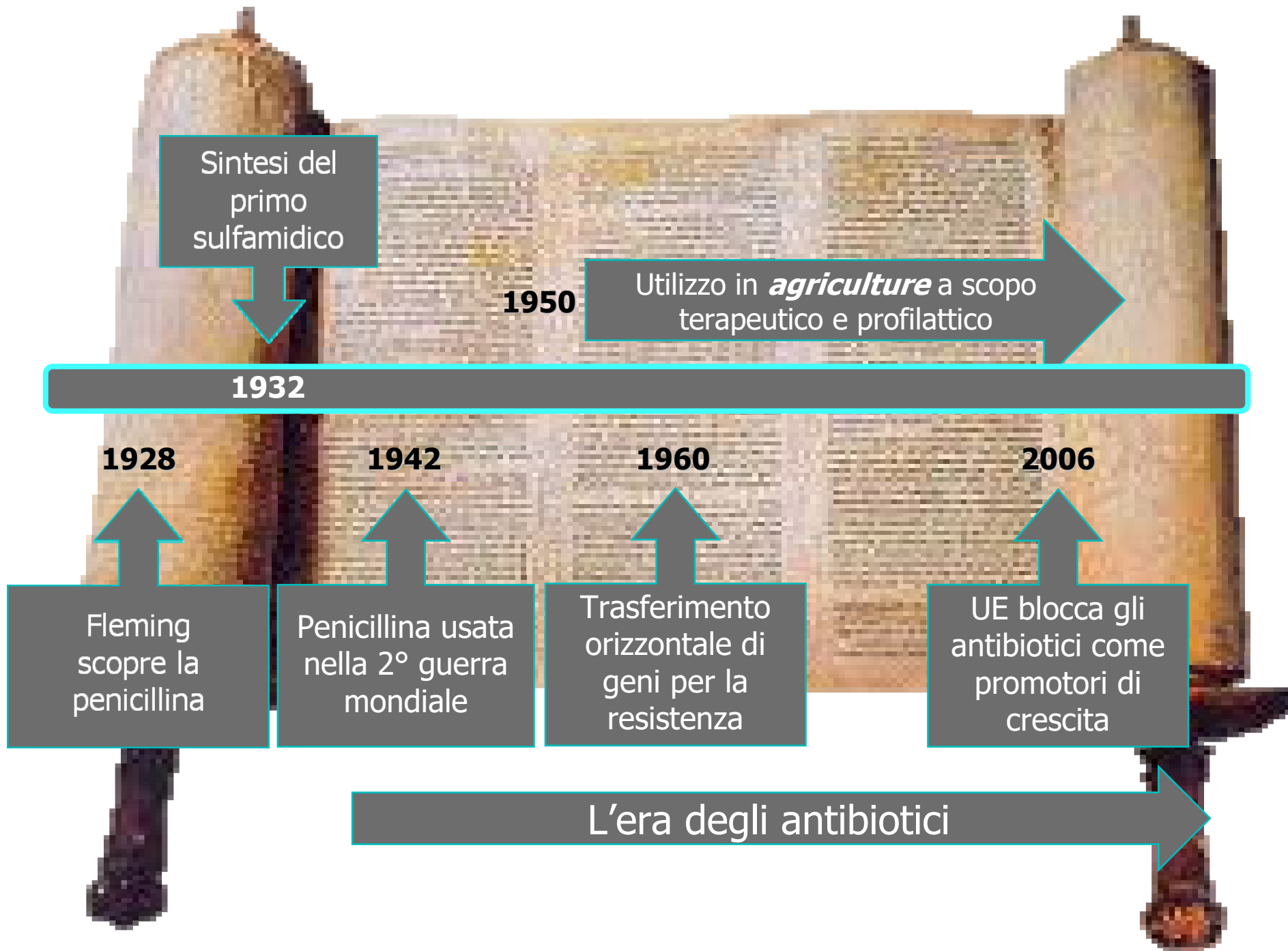
L'eliminazione di

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!





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



Negli USA le quantità usate sono confrontabili (Davis, 2010)



L'uso degli antibiotici

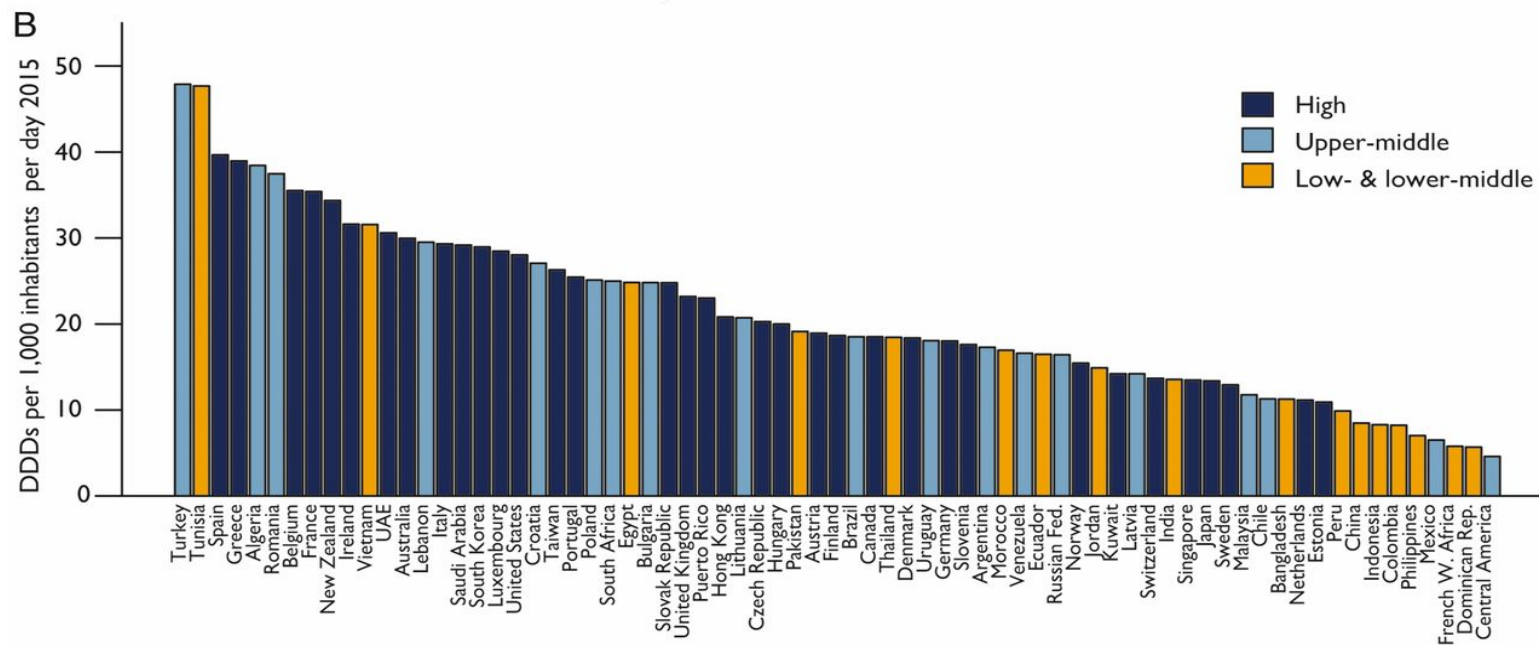
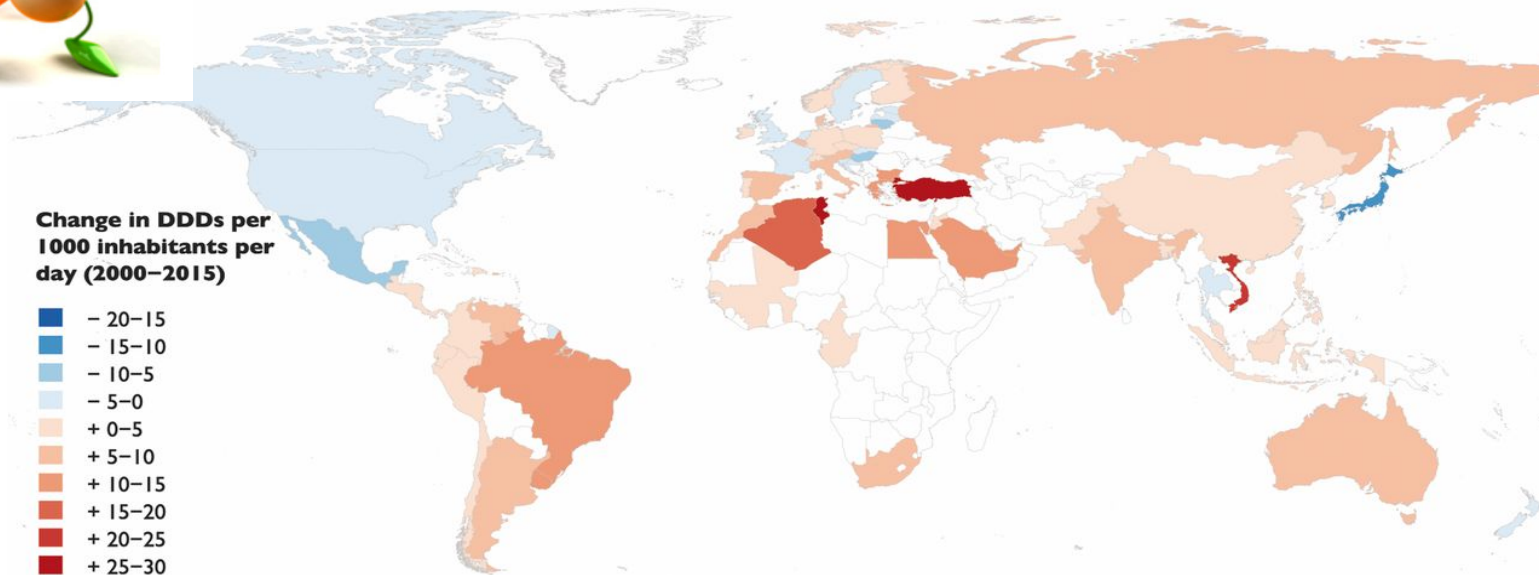
Nel mondo il consumo di antibiotici in clinica umana è aumentato tra il 2000 e il 2015 (Klein et al., 2018):

- del **65%** come dosi giornaliere definite (DDD), da 21,1-34,8 miliardi di DDD,
- del **39%** come tasso di consumo da 11,3 a 15,7 DDD per 1.000 abitanti per giorno.

L'aumento è dovuto ai paesi a basso/medio reddito

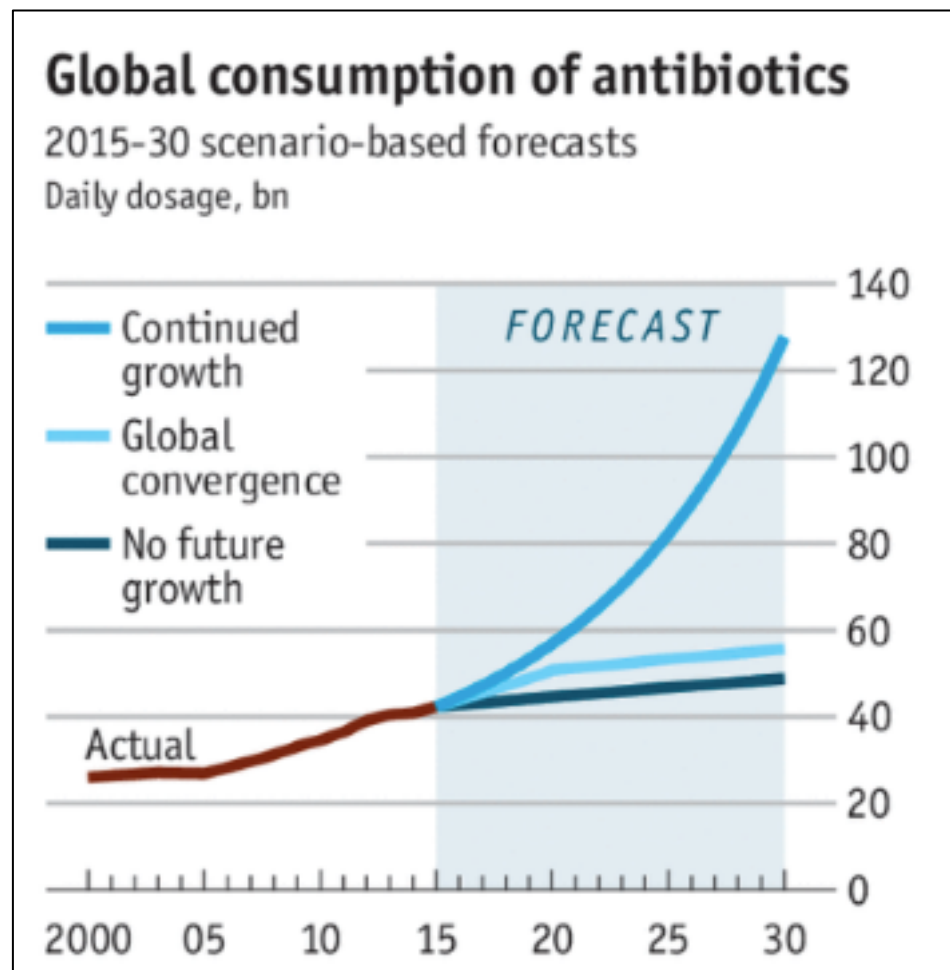


L'uso degli antibiotici





L'uso degli antibiotici



(Economist, Aprile 2018)



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 assunti dall'uomo 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 mangiato.

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 e dunque entrano direttamente nei comparti **terrestre, acquatico e aereo**

L'EPA ha appena autorizzato un aumento di 26 volte dell'uso della streptomicina 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

Tossicità e bioaccumulo
(piante e animali)

Selezione di ceppi resistenti
(microorganismi)



Effetti biologici degli antibiotici

Una volta nell'ambiente gli antibiotici determinano effetti tossici sugli organismi *no target* che si manifestano come conseguenza dell'**esposizione** degli organismi a tali sostanze

Spesso dipendono dall'accumulo nelle strutture biologiche, il **bioaccumulo**



Effetti biologici degli antibiotici



Per esempio le piante di cetriolo, lattuga e fagiolo, esposte ad *Enrofloxacina* 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

Naturale

Acquisita

Endogena

*Extra
cromosomica*



Studio



I sedimenti sono stati campionati in un'area di acquacoltura a largo di Orbetello

4 gruppi di campioni sono stati raccolti in inverno e in estate sia del 2001 sia del 2002

Flumequina

- Chinolone autorizzato in acquacoltura
- Allora non erano noti elementi mobili di resistenza

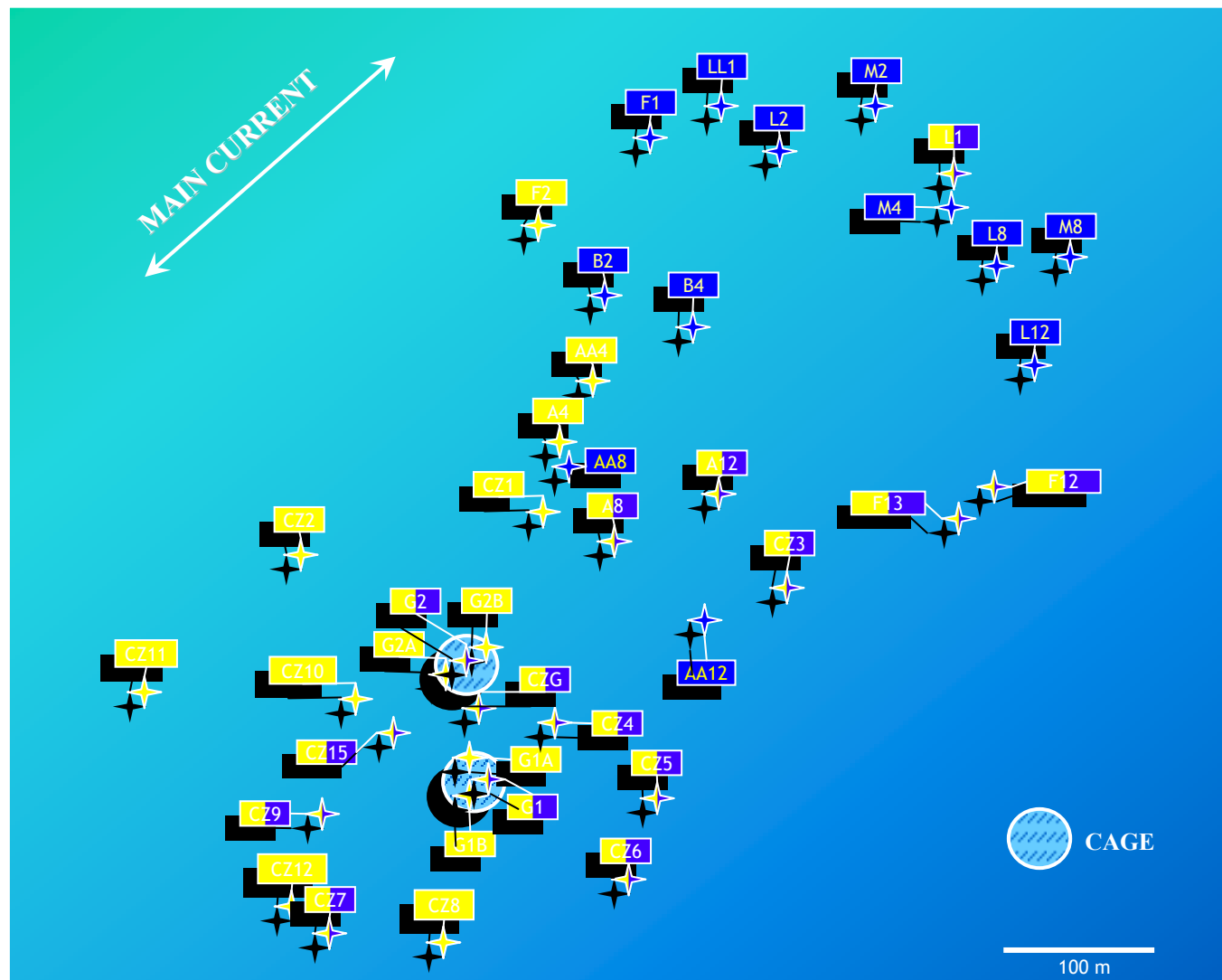


Campionamento

Siti di campionamento

Blu,
inverno

Giallo, estate





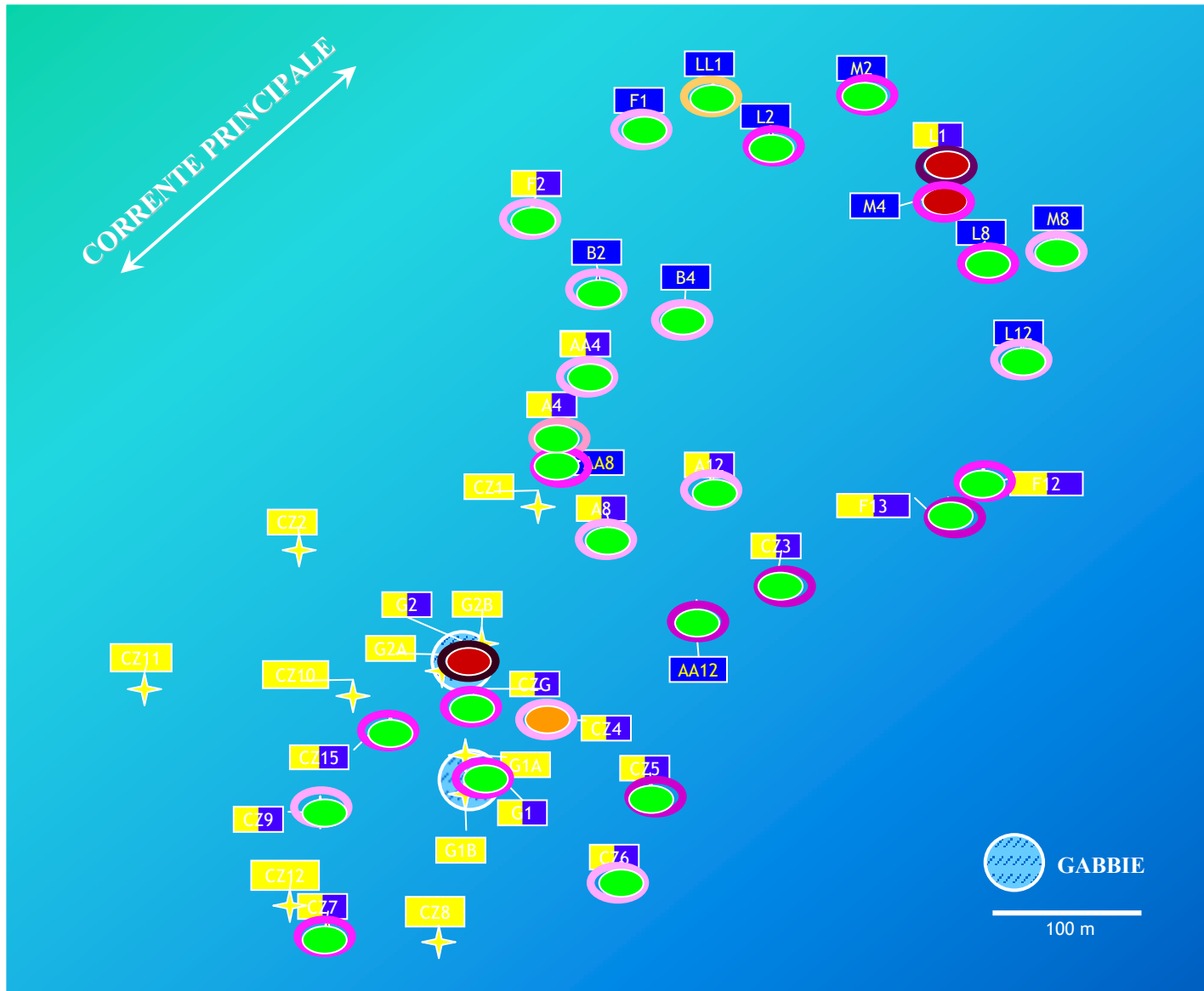
Analisi

Concentrazione di Flumequina nel sedimento

Stagione	N. campioni	Range di Concentrazioni (ng/g)					
		<1	1-3	4-6	7-9	10-12	>12
Inverno	43	14	12	11	4	1	1
Estate	46	10	13	15	6	0	1

Incidenza di microbi resistenti nel sedimento

Campionamento invernale



Flumequina (ng/g)



< 1



1 - 3



4 - 6



7 - 9



10 - 12



> 12

% Ceppi Resistenti



< 30

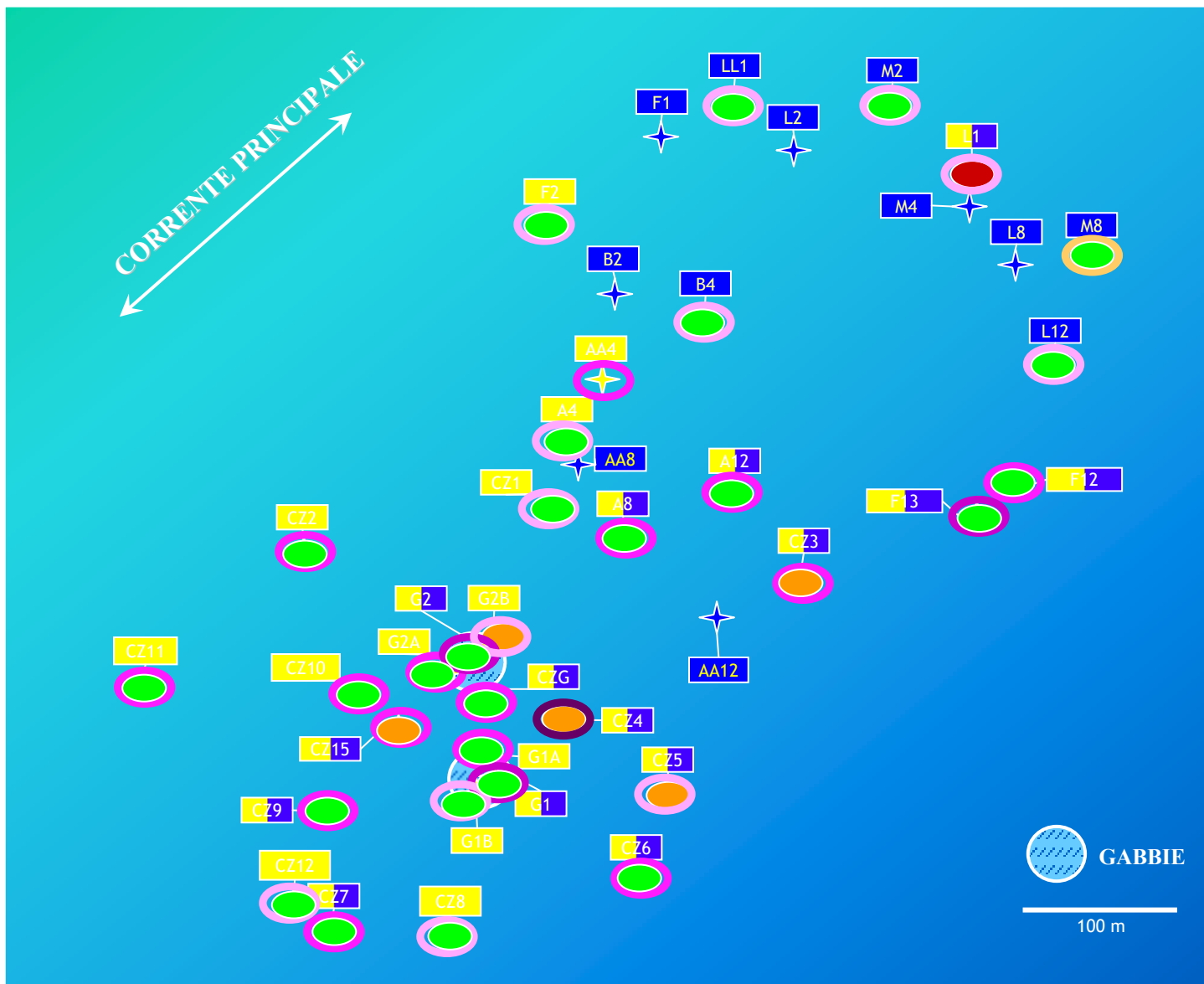


40-70



70-100

Campionamento estivo



Flumequina (ng/g)



< 1

1 - 3

4 - 6

7 - 9

10 - 12

> 12

% Ceppi Resistenti



< 30

40-70

70-100

GABBIE
100 m



Antibiotico-resistenza

La presenza di antibiotico a basse concentrazioni
(come nei sedimenti e i suoli fertirrigati)
favorisce la selezione dei microbi resistenti

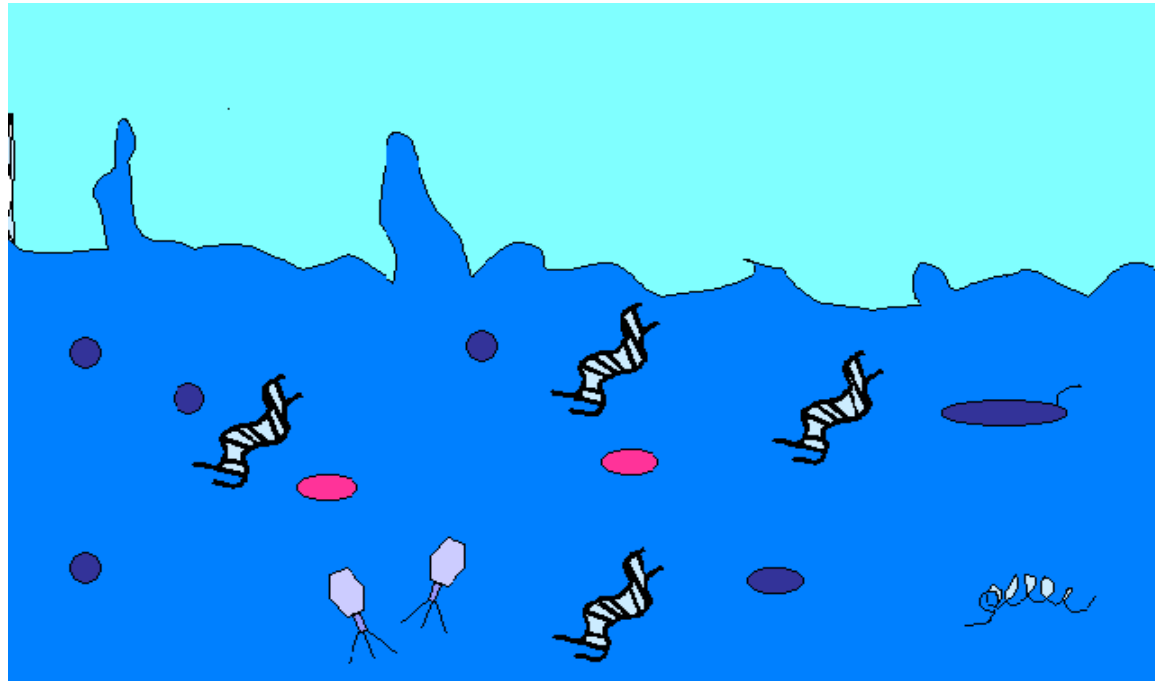
Negli ambienti contaminati proliferano i ceppi resistenti selezionati
nel corso delle terapie e immessi nell'ambiente

L'aumento dell'incidenza di ceppi resistenti nelle popolazione
microbiche aumenta la possibilità di trasmissione orizzontale
della resistenza



Antibiotico-resistenza

L'ambiente, *reservoir* di resistenze



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



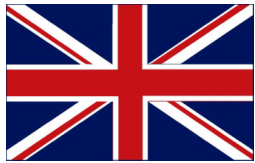
Cosa fare?

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

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



(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

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.

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.

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