

Antibiotico resistenza: la salute unica alla prova

Dipartimento di Scienze Veterinarie
Università di Pisa
Viale delle Piagge 2
AULA MAGNA

14 dicembre 2018 ore 9-13,30

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

Filippo Fratini

Dipartimento di Scienze Veterinarie - Università di Pisa





Gli antibiotici hanno rivoluzionato la medicina rendendo curabili infezioni un tempo letali

Hanno reso possibili pratiche quali la chemioterapia e i trapianti di organo

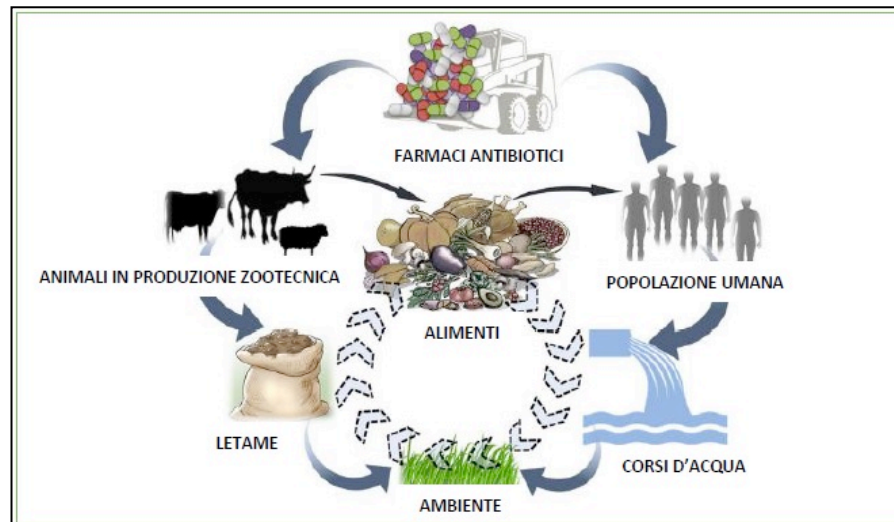
Riducono la morbilità e consentono la gestione delle sepsi

Nonostante questo

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri



- Tra il 20 e il 50% degli antibiotici somministrati negli ospedali in USA sono INUTILI o INAPPROPRIATI
- Molte sono le problematiche legate agli EFFETTI COLLATERALI (reazioni avverse e infezioni da *Clostridium difficile*).
- L'abuso di antibiotici ha contribuito al crescente problema della **resistenza agli antibiotici**, una delle più gravi e crescenti minacce alla **salute pubblica** negli ultimi anni



Sharma et al., 2018

Core Elements of Antibiotic Stewardship Programs CDC (<http://www.cdc.gov>)

La resistenza non è semplicemente una conseguenza dell'uso degli antibiotici ma è parte integrante delle capacità difensive dei batteri che indica

L'ABILITÀ A SOPRAVVIVERE IN UN AMBIENTE OSTILE



Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

Rappresenta uno *step* naturale del processo evolutivo:
selezione naturale su *predisposizione genetica*

**L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E' UN
FENOMENO MOLTO ANTICO**

D'Costa et al., Antibiotic resistance is ancient
Nature. 2011 Aug 31;477(7365):457-61.



Lechuguilla Cave (New Mexico)

**NATURALE
O INTRINSECA**

E' una condizione di generale insensibilità ad un farmaco che si estende a tutti gli stipti di una data specie.

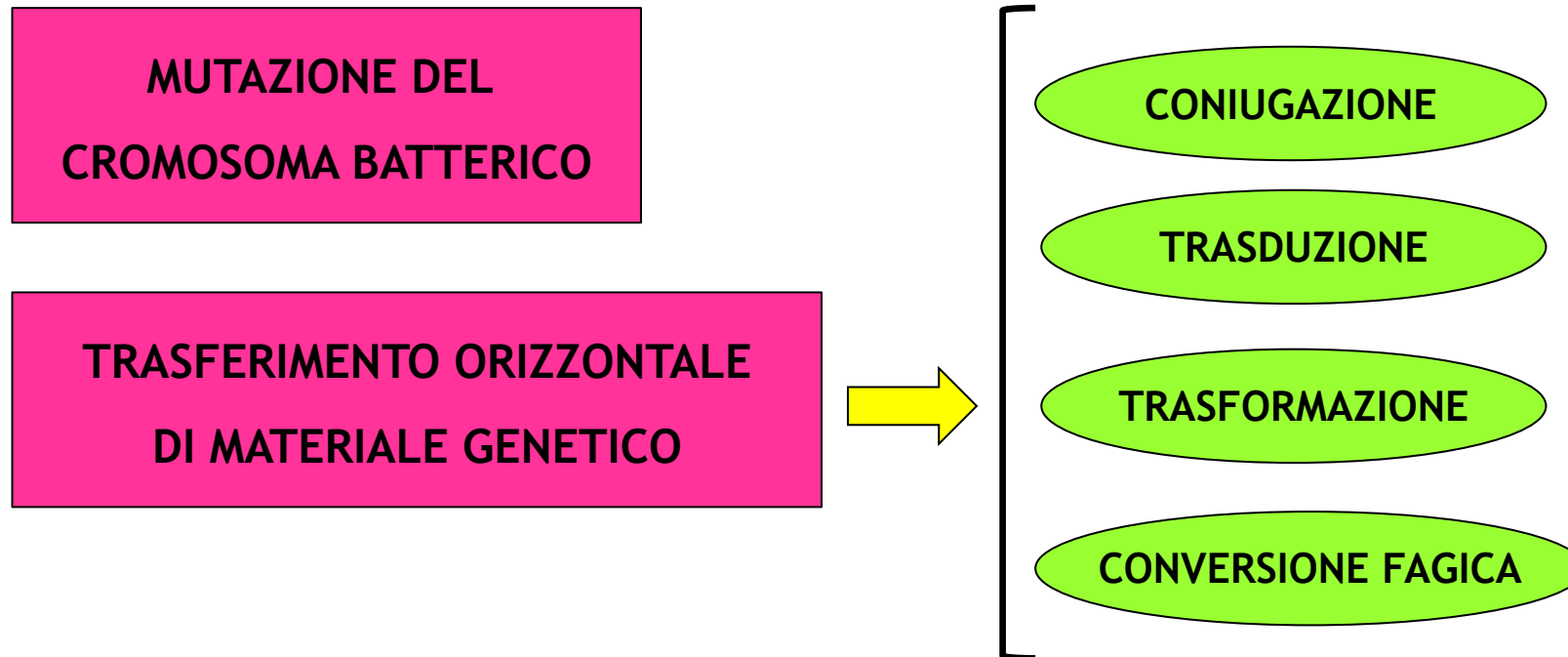
Al microrganismo può mancare la **struttura** su cui agisce l'antibiotico, come avviene con i **micoplasmi** che sono privi della parete cellulare e quindi insensibili alla penicillina.

La struttura della parete cellulare o la membrana citoplasmatica di un microrganismo possono essere impermeabili a un antibiotico.

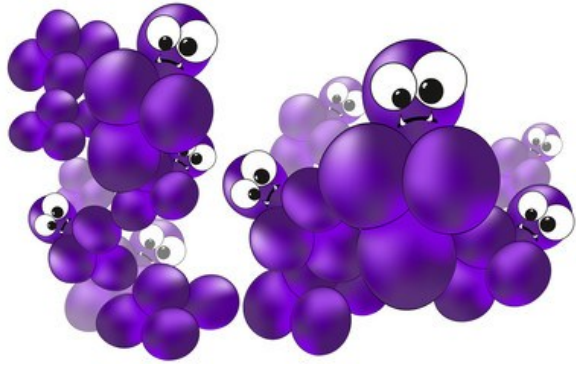
ACQUISITA

La resistenza è acquisita quando un batterio normalmente sensibile ad un farmaco mostra resistenza.

Questo fenomeno può verificarsi per due motivi



Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

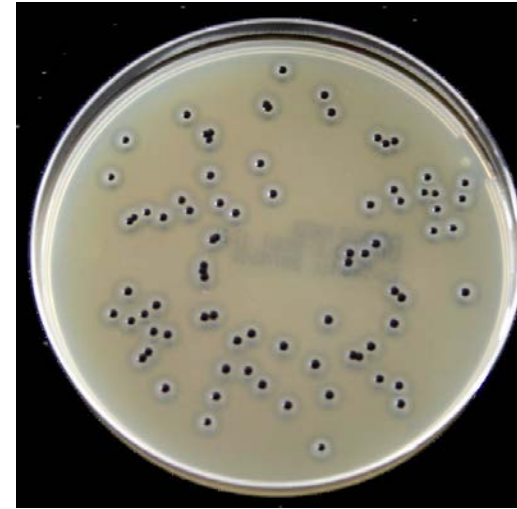


ESOTOSSINE

alfa emolisina
beta emolisina
gamma emolisina
delta emolisina
leucocidina
enterotossine
tossina epidermolitica
tossine pirogene

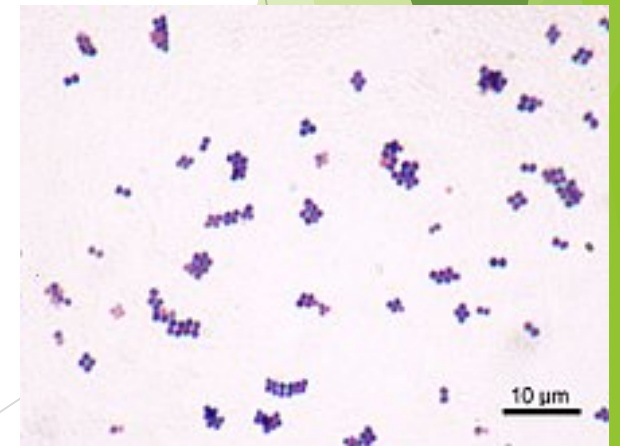
ESOENZIMI

catalasi
coagulasi
proteasi
enzimi lipolitici
DNAsi
ialuronidasi
stafilochinasi



COMPONENTI STRUTTURALI

capsula
coagulasi legata*
superossidodismutasi*
proteina A





IN MEDICINA UMANA

Follicoliti
Foruncolosi
Impetigine

Osteomieliti
Polmoniti
Endocarditi
Sepsi -SIRS

Tossinfezioni alimentari
Sindrome da shock tossico

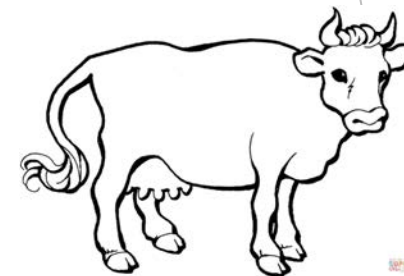


IN MEDICINA VETERINARIA

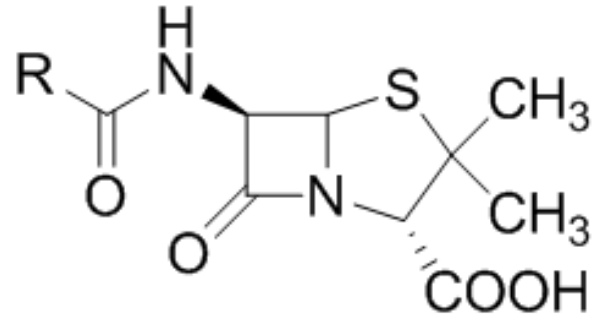
Piodermiti
Follicoliti
Foruncolosi
Impetigine

MASTITI

Forme setticemiche

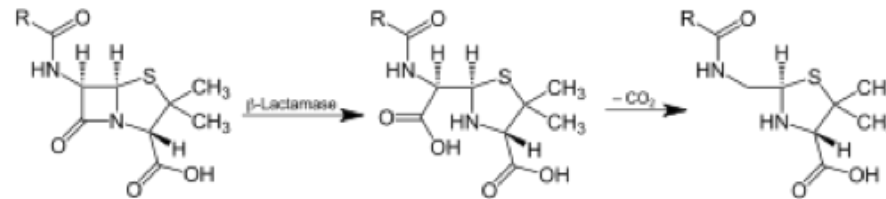


Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

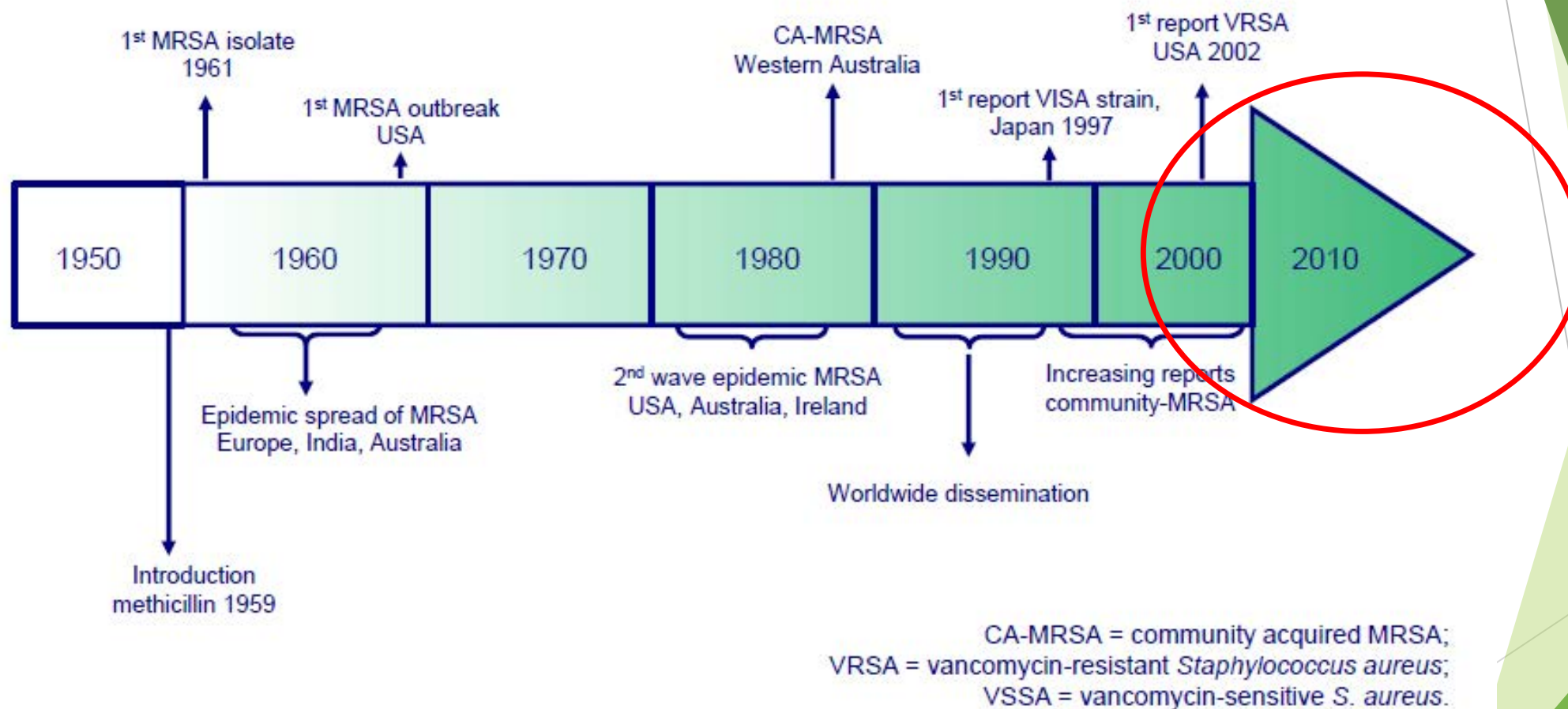


1929 scoperta della penicillina

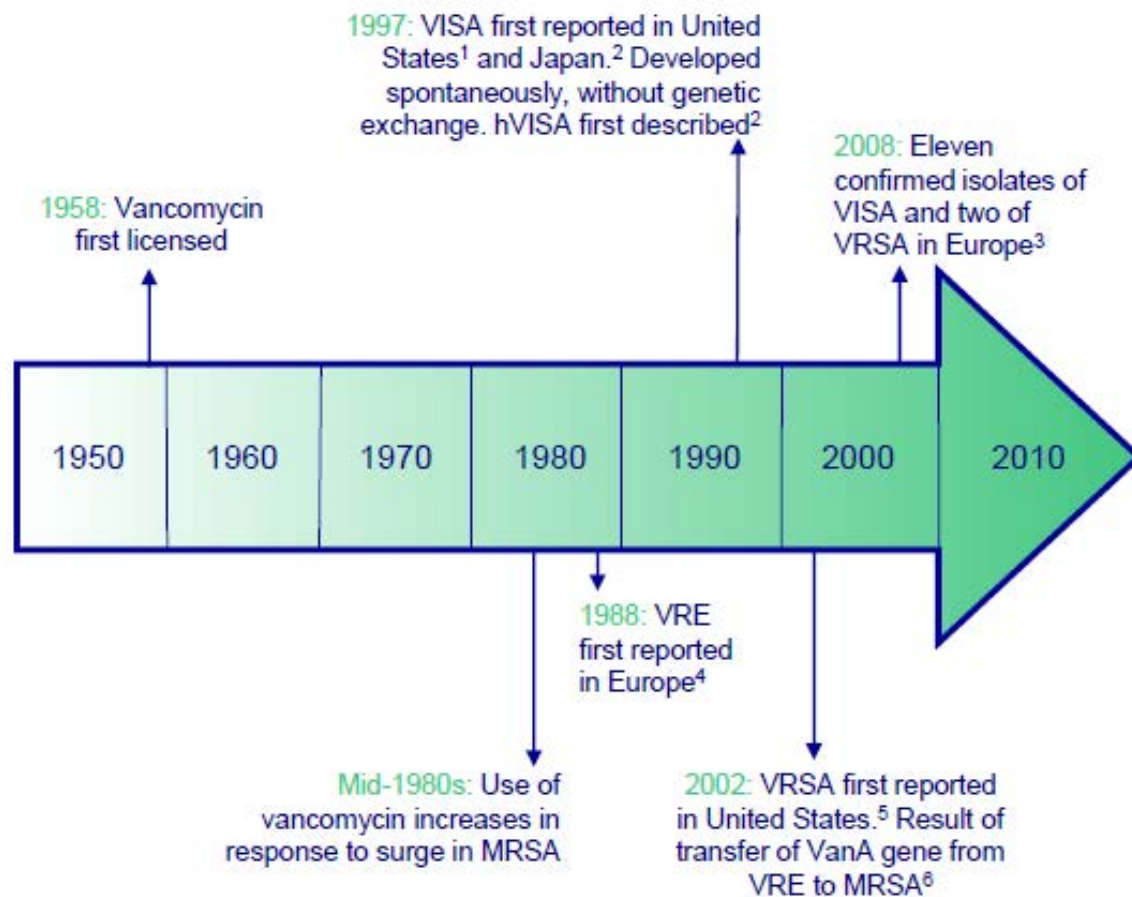
Primi anni '40



Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri



Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri



TODAY:

- Outbreaks of VRE encountered in hospitals in various European countries.³
- Reports of VISA increasing; VRSA still rare.³
- Increasing reports of hVISA.⁷
- Evidence of association between increasing vancomycin MICs and increased risk of treatment failure.⁸
- hVISA bacteraemia is associated with prolonged bacteraemia duration and increased risk of complications.⁹

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VISA = vancomycin-intermediate *S. aureus*; hVISA = heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus*;

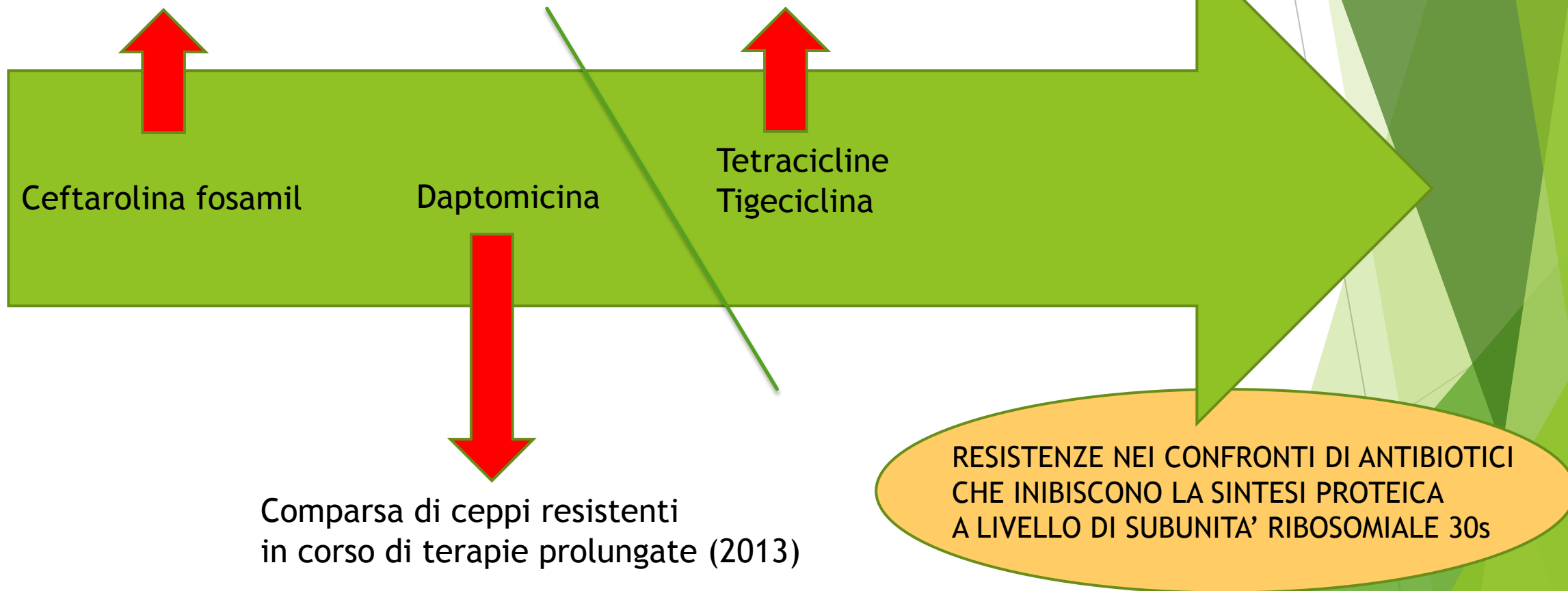
VRE = vancomycin-resistant enterococci ; VRSA = vancomycin-resistant *S. aureus*.

1. CDC. *MMWR* 1997; 46:765–6; 2. Hiramatsu K, et al. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:565–7; 3. EARSS. EARSS Annual Report, 2008; 4. Uttley AH, et al. *Lancet* 1988; 1:57–8;
5. CDC. *MMWR* 2002; 51:565–7; 6. CDC. www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_visavrsva_labFAQ.html; 7. Bae IG, et al. *J Infect Dis* 2009;200:1355–66; 8. Lodise TP, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3315–20; 10. Maor Y, et al. *J Infect Dis* 2009; 199:619–24.

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

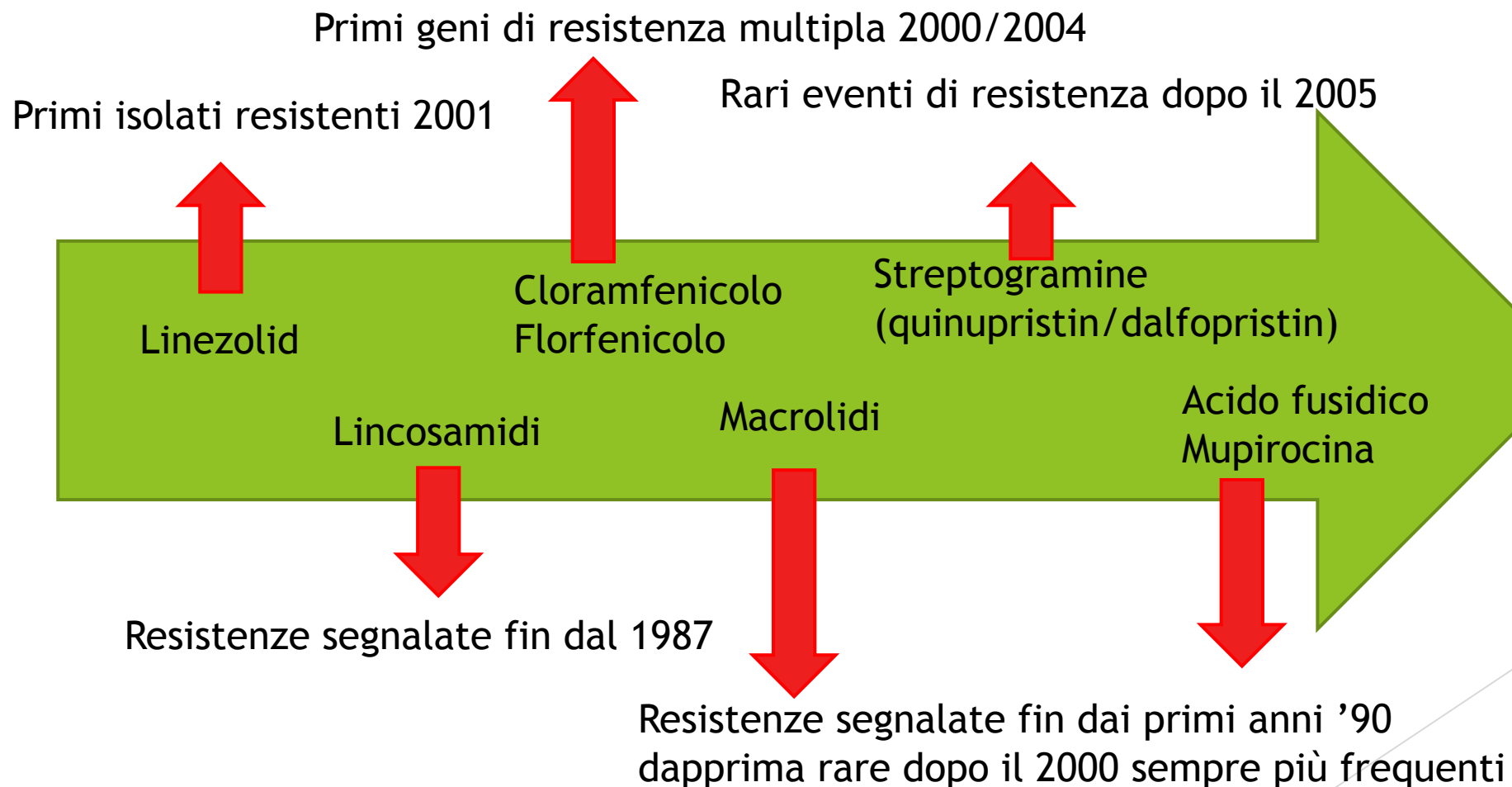
Comparsa dei primi sporadici ceppi resistenti (2014)

Per le prime già dai primi anni '2000
Per la seconda solo potenziali in condizioni sperimentali (Beabout et al., 2015)



Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

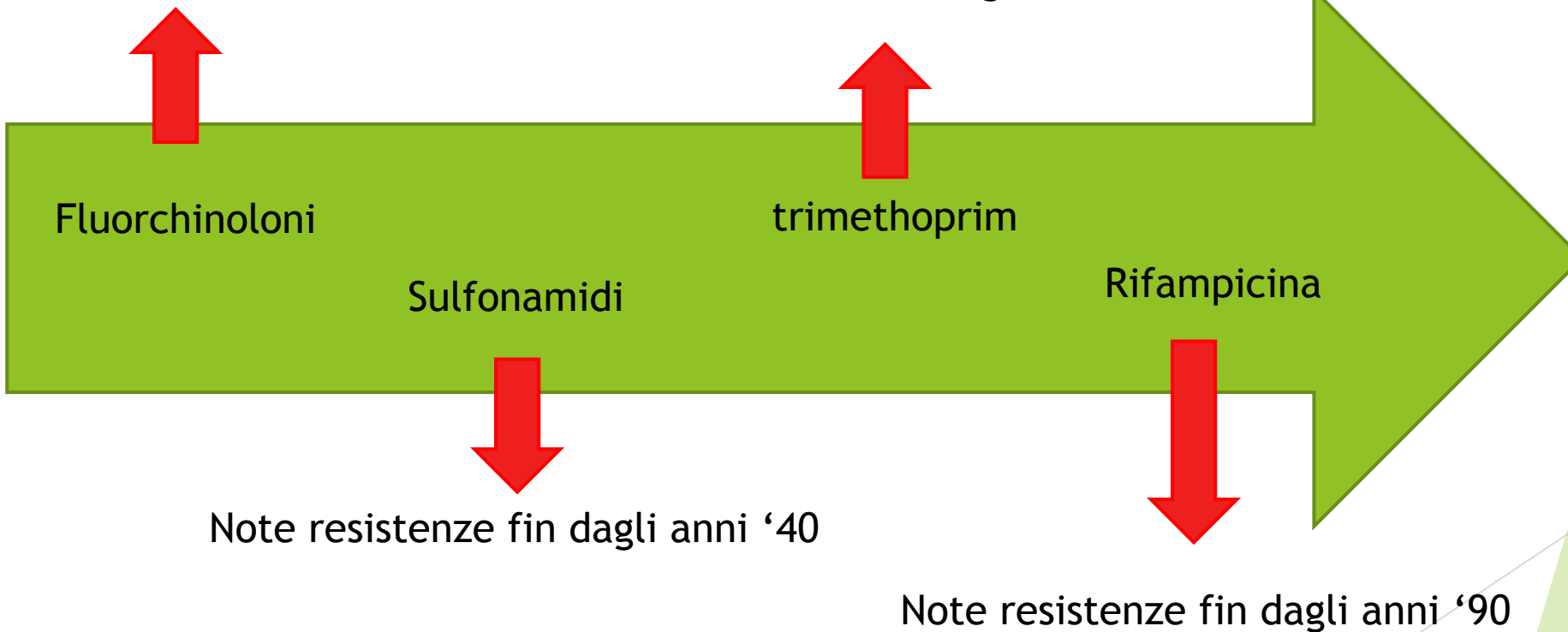
RESISTENZE NEI CONFRONTI DI ANTIBIOTICI CHE INIBISCONO LA SINTESI PROTEICA A LIVELLO DI SUBUNITA' RIBOSOMIALE 50s



ANTIBIOTICI CHE INTERFERISCONO CON LA BIOSINTESI DEGLI ACIDI NUCLEICI

Prima resistenza segnalata
in Giappone nel 1989

Note resistenze fin dagli anni '80

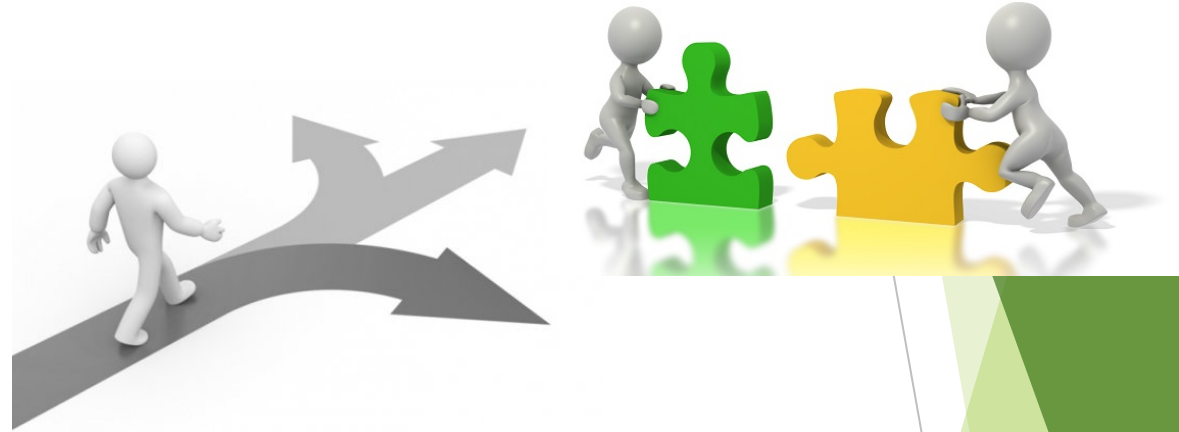


Note resistenze fin dagli anni '40

Note resistenze fin dagli anni '90

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

La lotta al fenomeno dell'antibiotico-resistenza può combattersi su due fronti?



**RICERCA DI NUOVE
MOLECOLE
ANTIBIOTICHE**

**RICERCA DI
SOSTANZE
ALTERNATIVE AD
AZIONE ANTIBIOTICA**



ELSEVIER

Superbugs in the coming new decade; multidrug resistance and prospects for treatment of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in 2010

Patrice Nordmann, Thierry Naas, Nicolas Fortineau and Laurent Poirel

Nordmann et al., 2007

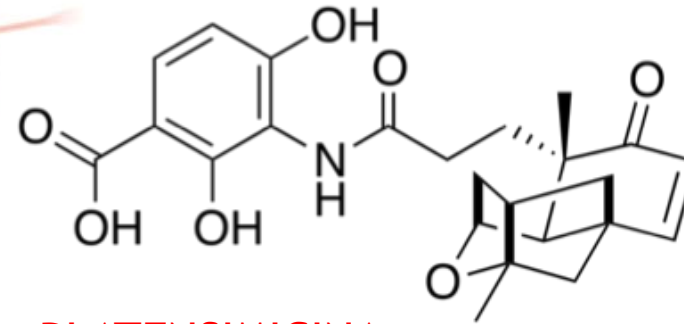
Full text provided by www.sciencedirect.com



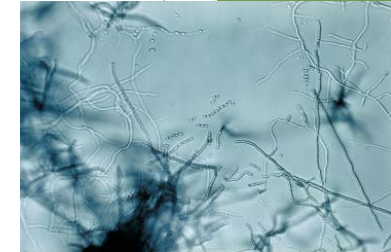
Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

NEW TARGET NEW DRUGS

Biosintesi degli acidi grassi in *S. aureus*



PLATENSIMICINA



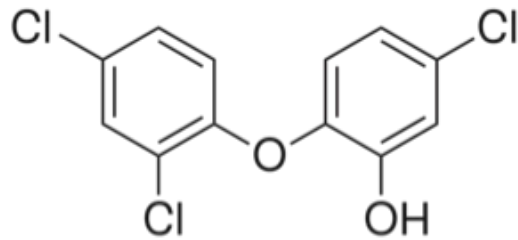
Streptomyces platensis

FabG

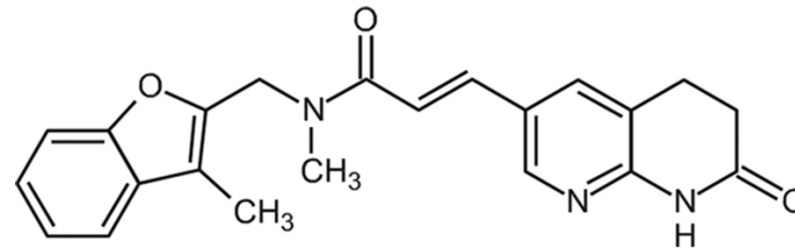
FabZ

FabI

FabF



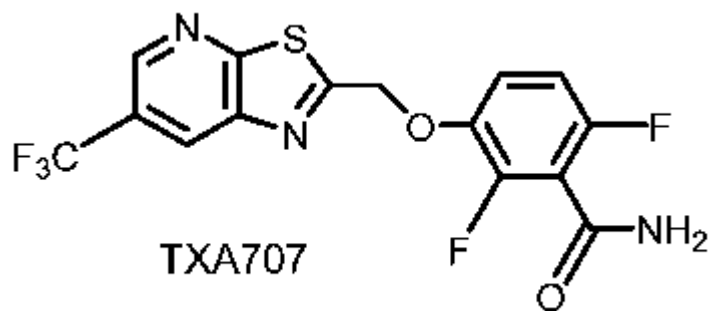
TRICLOSANO



AFN1452/Debio1452



Inibitori della proteina FtsZ coinvolta nella divisione cellulare



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

β -Lactam Antibiotics with a High Affinity for PBP2 Act Synergistically with the FtsZ-Targeting Agent TXA707 against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Edgar Ferrer-González,^a Malvika Kaul,^a Ajit K. Parhi,^{b,c} Edmond J. LaVoie,^b Daniel S. Pilch^a

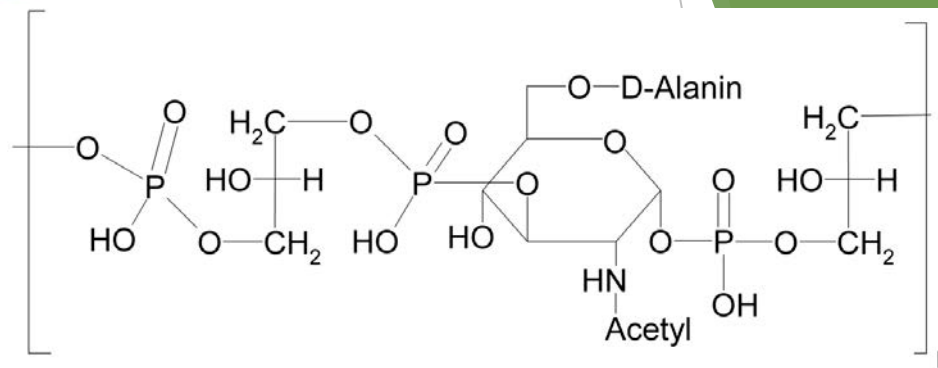
Department of Pharmacology, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, New Jersey, USA^a; Department of Medicinal Chemistry, Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers-The State University of New Jersey, Piscataway, New Jersey, USA^b; TAXIS Pharmaceuticals, Inc., Monmouth Junction, New Jersey, USA^c

Ferrer-Gonzales et al., 2017



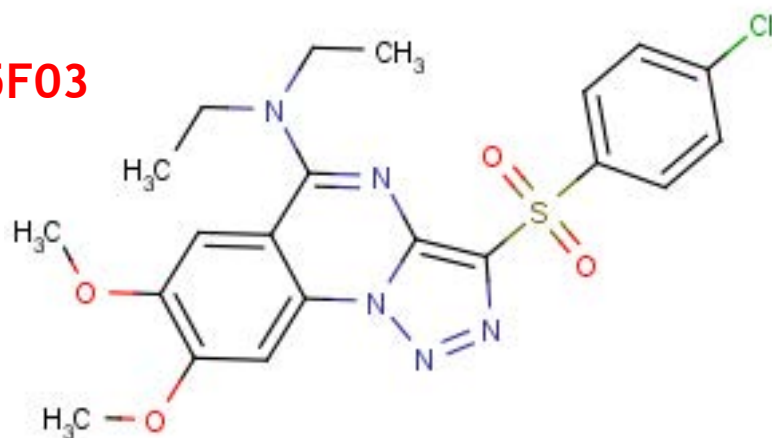
Comparsa di mutanti resistenti!!!

Gli enzimi coinvolti nella sintesi di
ACIDO LIPOTEICOICO e ACIDO TEICOICO



TARGOCIL

1835F03



Lee et al., 2010

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 20 (2010) 1767–1770



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl



Development of improved inhibitors of wall teichoic acid biosynthesis with potent activity against *Staphylococcus aureus*

Kyungae Lee^a, Jennifer Campbell^b, Jonathan G. Swoboda^b, Gregory D. Cuny^c, Suzanne Walker^{b,*}

^a The New England Regional Center of Excellence in Biodefense and Emerging Infectious Diseases (NERCE/BEID), Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

^b Department of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School, 200 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA

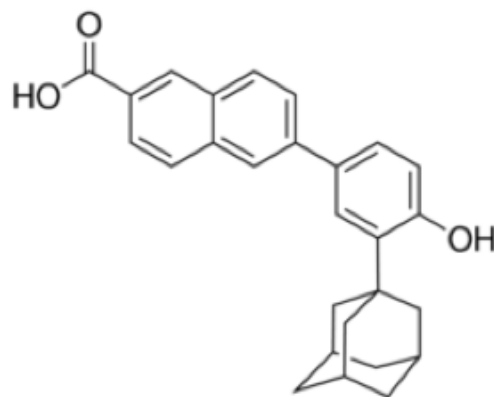
^c Laboratory for Drug Discovery in Neurodegeneration, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Cambridge, MA 02139, USA

LETTER

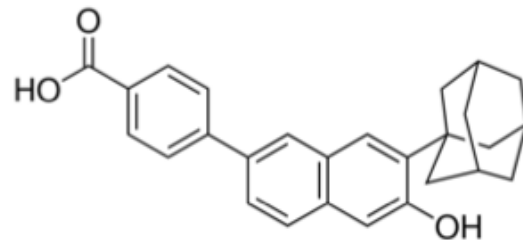
doi:10.1038/nature26157

A new class of synthetic retinoid antibiotics effective against bacterial persisters

Wooseong Kim¹, Wenpeng Zhu², Gabriel Lambert Hendricks¹, Daria Van Tyne^{3,4}, Andrew D. Steele^{5,6}, Colleen E. Keohane^{5,6}, Nico Fricke², Annie L. Conery^{7,8}, Steven Shen¹, Wen Pan¹, Kiho Lee¹, Rajmohan Rajamuthiah¹, Beth Burgwyn Fuchs¹, Petia M. Vlahovska⁹, William M. Wuest^{5,6}, Michael S. Gilmore^{3,4}, Huajian Gao², Frederick M. Ausubel^{7,8} & Eleftherios Mylonakis¹



CD437



CD1530

Sinergia con la GENTAMICINA

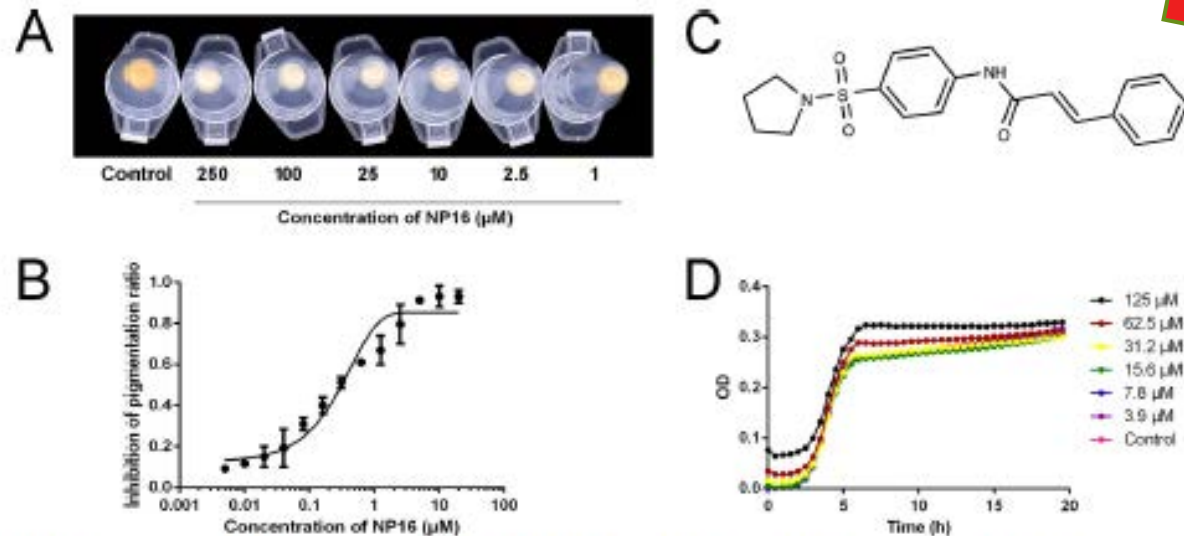
Azione sulle cellule PERSISTENTI

Wooseong et al., 2018

Inibizione della produzione di pigmento



NP16



Dehydrosqualene Desaturase as a Novel Target for Anti-Virulence Therapy against *Staphylococcus aureus*

Peng Gao,^{a,b} Julian Davies,^d Richard Yi Tsun Kao^{a,b,c}

Department of Microbiology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, the University of Hong Kong, Hong Kong;
Research Centre of Infection and Immunology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, the University of Hong Kong, Hong Kong;
State Key Laboratory for Emerging Infectious Disease, the University of Hong Kong, Hong Kong;
Department of Microbiology and Immunology, the University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada^d

Gao et al., 2017

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

Le nuove frontiere della terapia contro MRSA sono orientate attualmente verso i farmaci di recente introduzione, come linezolid, daptomicina e ceftarolina.

Per lo sbrigliamento delle ferite infette, è in studio anche la reintroduzione della **terapia larvale**.



Lucilia sericata (Meigen, 1826)

Un'altra opportunità allo studio è quella di intervenire sull'ecologia del corpo umano ed animale, in particolare sul **MICROBIOMA**, il patrimonio genetico dei microrganismi normalmente presenti sul corpo o in specifiche sedi e sfruttare il **MICROBIOTA**, l'insieme dei microrganismi che abitano l'organismo o suoi particolari distretti.

SOSTANZE NATURALI

SEMBRANO NON GENERARE FENOMENI DI RESISTENZA

**LA MEDESIMA SOSTANZA AGISCE CON PIU'
MECCANISMI D'AZIONE**

SPESSO HANNO COSTI RIDOTTI

HANNO UN RIDOTTO IMPATTO AMBIENTALE

RISPETTANO IL BENESSERE DI UOMO E ANIMALI

SONO AUTORIZZATE NELLE PRODUZIONI BIOLOGICHE

SE NE POSSONO SFRUTTARE LE AZIONI SINERGICHE

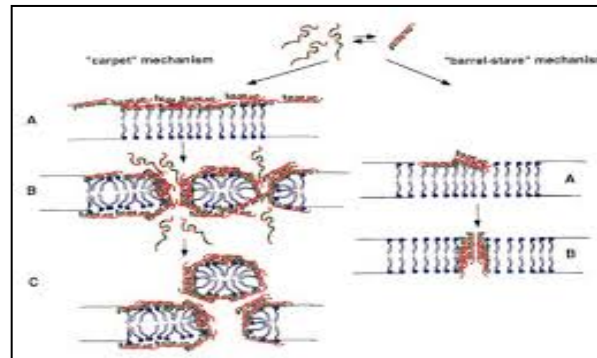
Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri



**ESTRATTI VEGETALI
E OLI ESSENZIALI**



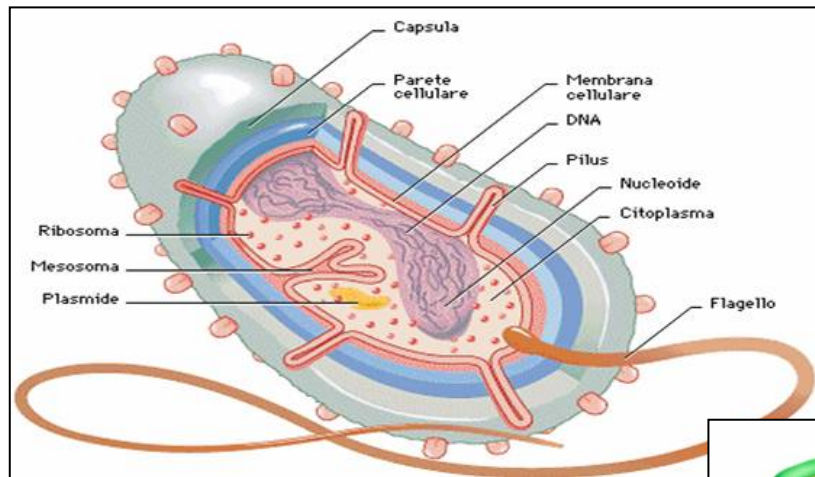
**PRODOTTI
DELL'ALVEARE**



**PEPTIDI ANTIMICROBICI
NATURALI(AMP)**

**QUALI SOSTANZE
NATURALI?**

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri



EFFETTO BATTERIOSTATICO

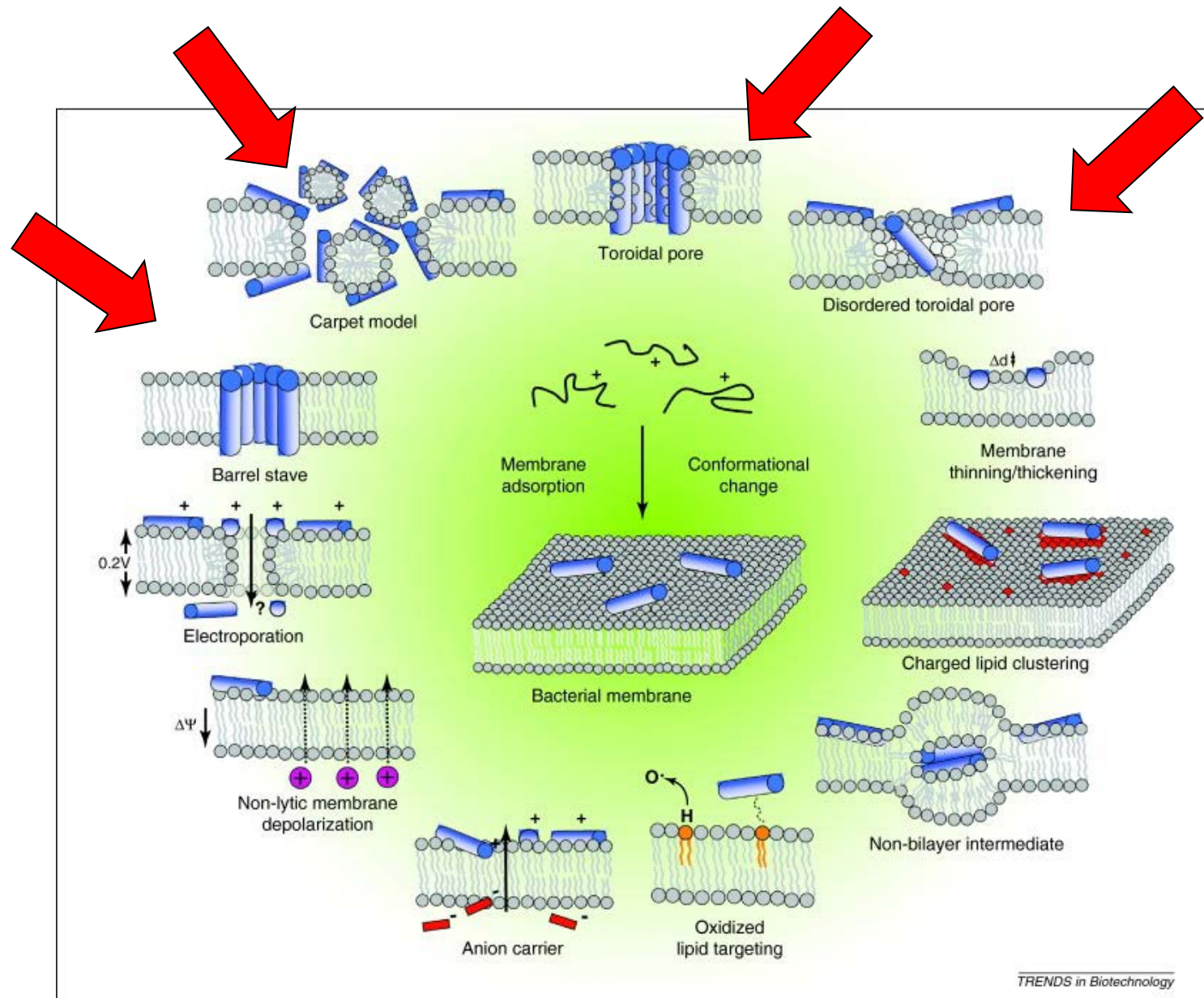
EFFETTO BATTERICIDA

MODALITÀ DI AZIONE ANTIBATTERICA degli OE

- Danneggiamento della parete cellulare
- Alterazione della permeabilità cellulare
- Alterazione delle proteine e degli acidi nucleici
- Inibizione dell'azione enzimatica
- Antimetaboliti
- Inibizione della sintesi degli acidi nucleici

FITOCOMPLESSO

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri



Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

CHEMICAL ENGINEERING TRANSACTIONS Volume 24, 2011
Editor Sauro Pierucci
Copyright © 2011, AIDIC Servizi S.r.l., ISBN 978-88-95608-15-0 ISSN 1974-9791
DOI: 10.3303/CET1124170


Antimicrobial Activity of some Italian honeys against Pathogenic Bacteria

Marco Fidaleo, Antonio Zuorro* and Roberto Lavecchia

Dipartimento di Ingegneria Chimica, Materiali e Ambiente – Università “La Sapienza”
Via Eudossiana 18, 00184 Roma (Italy)



Fidaleo et al, 2011



Letters in Applied Microbiology 
Letters in Applied Microbiology ISSN 0266-8254

ORIGINAL ARTICLE

Manuka honey and methylglyoxal increase the sensitivity of *Staphylococcus aureus* to linezolid

G. Hayes¹, N. Wright¹, S.L. Gardner¹, C.L. Telzrow^{1,2*}, A.J. Wommack²  and P.A. Vigueira¹ 

¹ Department of Biology, High Point University, High Point, NC, USA
² Department of Chemistry, High Point University, High Point, NC, USA

Hayes et al., 2018



PHYTOTHERAPY RESEARCH
Phytother. Res. 27: 380–383 (2013)
 Published online 21 May 2012 in Wiley Online Library
 (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ptr.4725

The Role of Diallyl Sulfides and Dipropyl Sulfides in the *In Vitro* Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Garlic, *Allium sativum* L., and Leek, *Allium porrum* L.

Sergio Casella,^{1*} Michele Leonardi,¹ Bernardo Melai,¹ Filippo Fratini² and Luisa Pistelli¹

¹Dipartimento di Chimica Farmaceutica, University of Pisa, Via Bonanno 33, 56126 Pisa, Italy

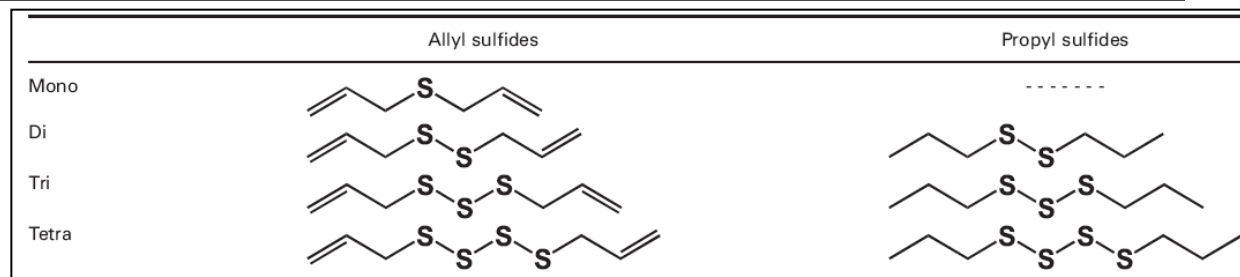
²Dipartimento di Patologia, Profilassi ed Igiene degli alimenti, University of Pisa Viale delle Piagge 2, 56126 Pisa, Italy



Allium porrum



Allium sativum



Casella et al., 2013

S. aureus ATCC
E. coli ATCC
Pseudomonas aeruginosa ATCC

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri



Satureja montana



Thimus vulgaris ct thymol



Origanum vulgare

Fitoterapia 96 (2014) 1–7



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Fitoterapia

journal homepage: www.elsevier.com/locate/fitote



Stafilococchi coagulasi negativi
S. aureus ATCC
E. coli ATCC

Antibacterial activity of essential oils, their blends and mixtures of their main constituents against some strains supporting livestock mastitis

Filippo Fratini ^{a,e}, Sergio Casella ^b, Michele Leonardi ^b, Francesca Pisseri ^c,
Valentina Virginia Ebani ^{a,e}, Laura Pistelli ^{d,e,*}, Luisa Pistelli ^{b,e}

^a Dipartimento di Scienze Veterinarie, University of Pisa, Viale delle Piagge 2, 56124 Pisa, Italy

^b Dipartimento di Farmacia, University of Pisa, Via Bonanno 6, 56126 Pisa, Italy

^c Scuola CIMI-Koinè, Via Ugo Bassi 2, Roma, Italy

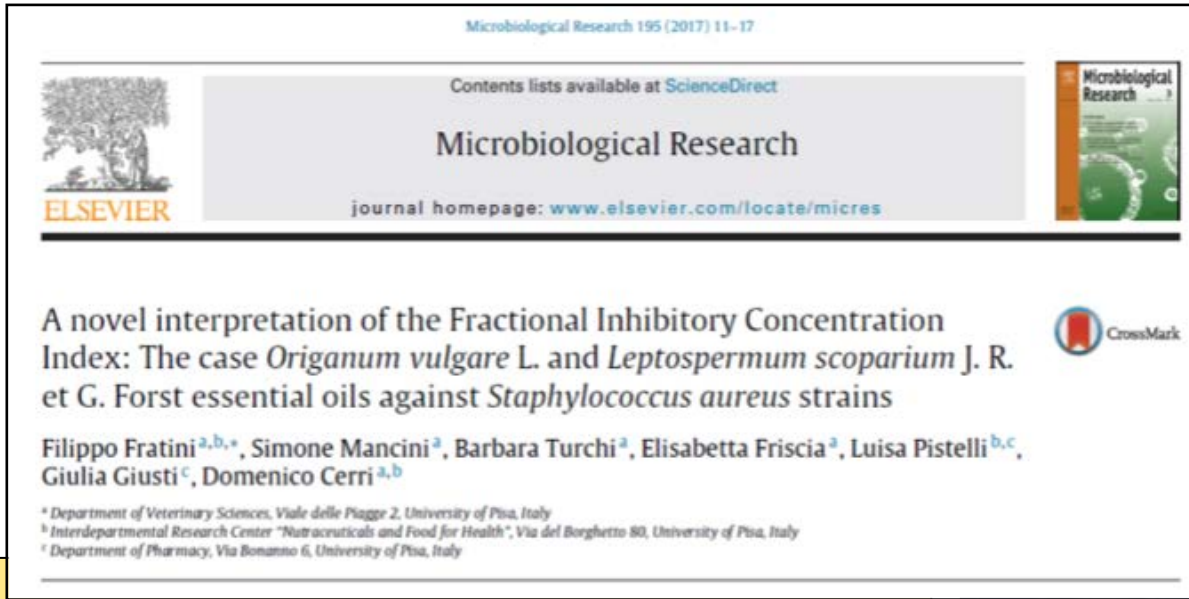
^d Dipartimento di Scienze Agrarie, Alimentari e Agro-ambientali, University of Pisa, Via del Borghetto 80, 56124 Pisa, Italy

^e Centro Interdipartimentale di Ricerca "Nutraceutica e Alimentazione per la Salute University of Pisa, Via del Borghetto 80, 56124 Pisa, Italy

2 miscele di OE
2 miscele di composti bioattivi

Fratini et al., 2014

Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri

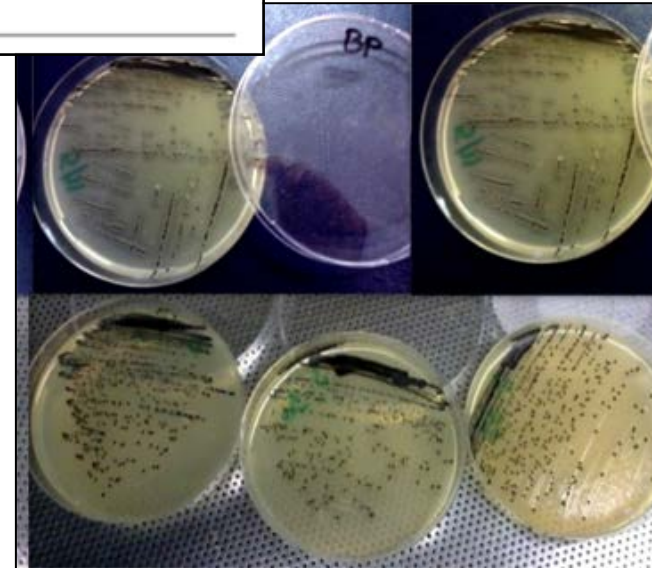


Fratini et al., 2017

14 ceppi di *S. aureus* sea+

OE di *Origanum vulgare* L. e
Leptospermum scoparium J.R. & G. Forst

Determinazione dei valori di MIC
Determinazione dei valori di FIC e FIC index



Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*: stato dell'arte e scenari futuri



Natural Product Research
Formerly Natural Product Letters



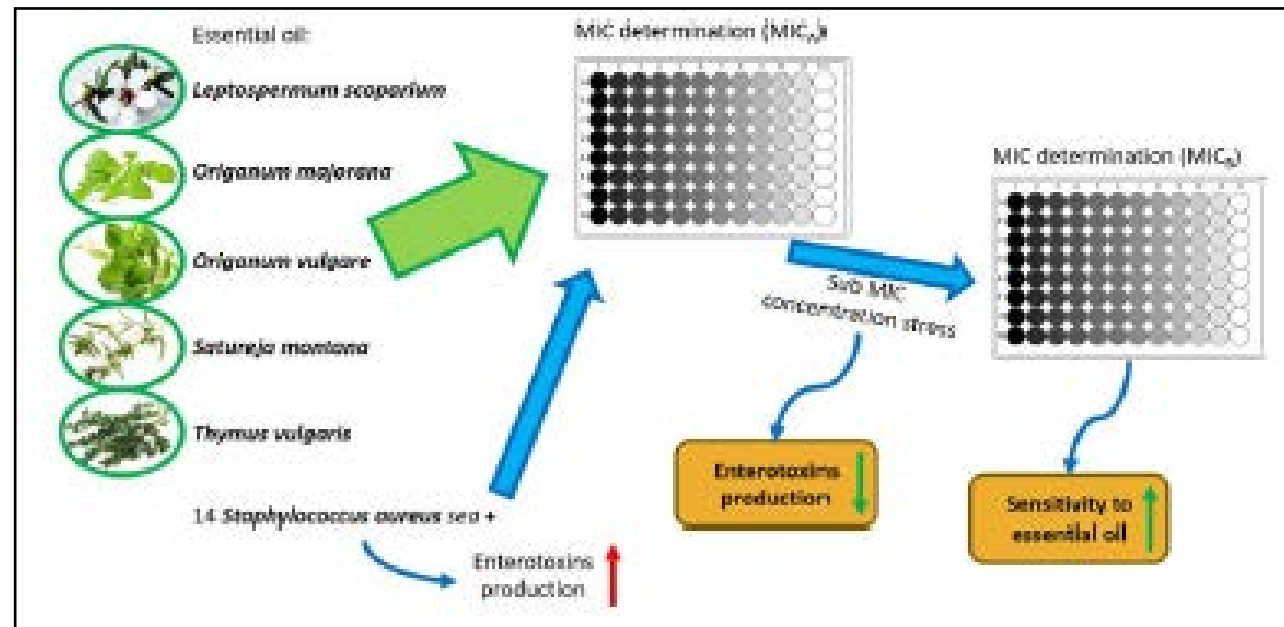
ISSN: 1478-6419 (Print) 1478-6427 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>

Sub-inhibitory stress with essential oil affects enterotoxins production and essential oil susceptibility in *Staphylococcus aureus*

Barbara Turchi, Simone Mancini, Luisa Pistelli, Basma Najar, Domenico Cerri & Filippo Fratini

To cite this article: Barbara Turchi, Simone Mancini, Luisa Pistelli, Basma Najar, Domenico Cerri & Filippo Fratini (2017): Sub-inhibitory stress with essential oil affects enterotoxins production and essential oil susceptibility in *Staphylococcus aureus*, *Natural Product Research*, DOI: [10.1080/14786419.2017.1338284](https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1338284)

Turchi et al., 2017



Una breve storia della medicina



..... "Dottore, ho male all'orecchio."

2000 a.C. - **"Prendi! Mangia questa radice"**.

1000 a.C. - "Quella radice è pagana, recita questa preghiera".

1700 d.C. - "Quella preghiera è superstizione, bevi questa pozione".

1920 d.C.. - "Quella pozione è olio di serpente, ingoia questa pillola".

1975 d.C.. - "Quella pillola è inutile, prendi questo antibiotico".

2018 d.C. - "Quell'antibiotico è artificiale e genera resistenze....."

Prendi! Mangia questa radice!"

GRAZIE PER LA VOSTRA ATTENZIONE!

filippo.fratini@unipi.it Viale delle Piagge, 2 Pisa tel: 0502216959

