L’approccio ONE HEALTH per il controllo dell’antimicrobico resistenza

Dr.ssa Maria Vitale

Istituto Zooprofilattico Sperimentale «A. Mirri» di Palermo

Superbugs
Strumenti di intervento nell'era post-antibiotica
Strategie future per un problema attuale
Palermo 18 ottobre 2017

Antibiotico-Resistenza: Problema Globale

Prima Volta

- L'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO)
- L'Organizzazione Mondiale per l'Alimentazione e l'Agricoltura (FAO) e
- L'Ufficio Internazionale degli Epizoiti (OIE)

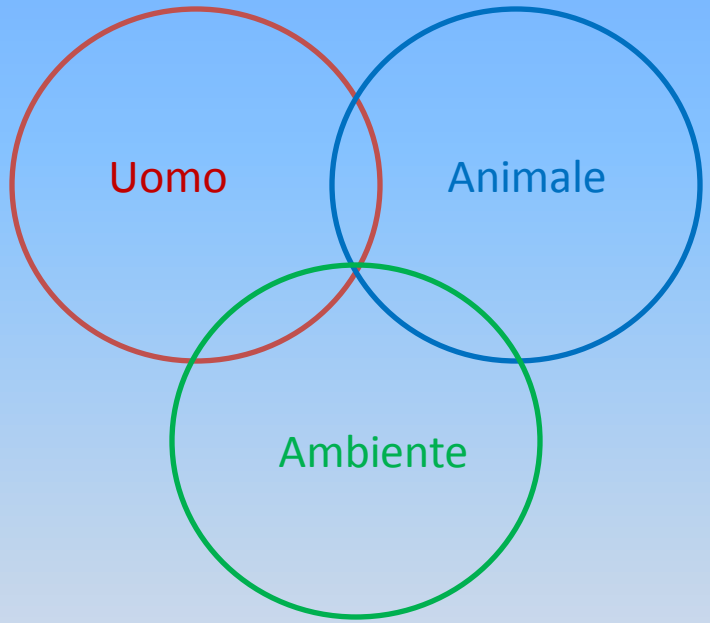
Hanno adottato una risoluzione per l'antimicrobial resistance (AMR) nello stesso anno

sottolineando l'importanza dell'approccio

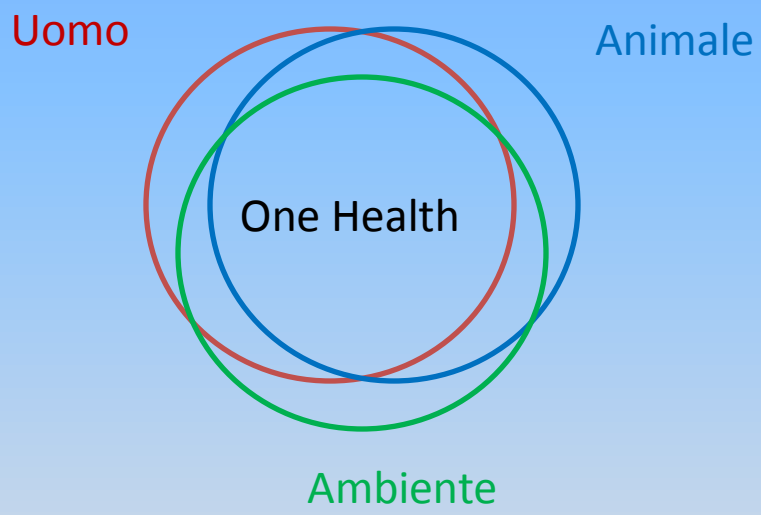
ONE HEALTH

Che cosa si intende per approccio ONE Health?

L'approccio one health (una salute UNICA) riconosce le relazioni tra la Salute Umana, Animale e anche dell'AMBIENTE ed applica un ***SISTEMA MULTIDISCIPLINARE*** per risolvere I problemi complessi di Salute Pubblica .

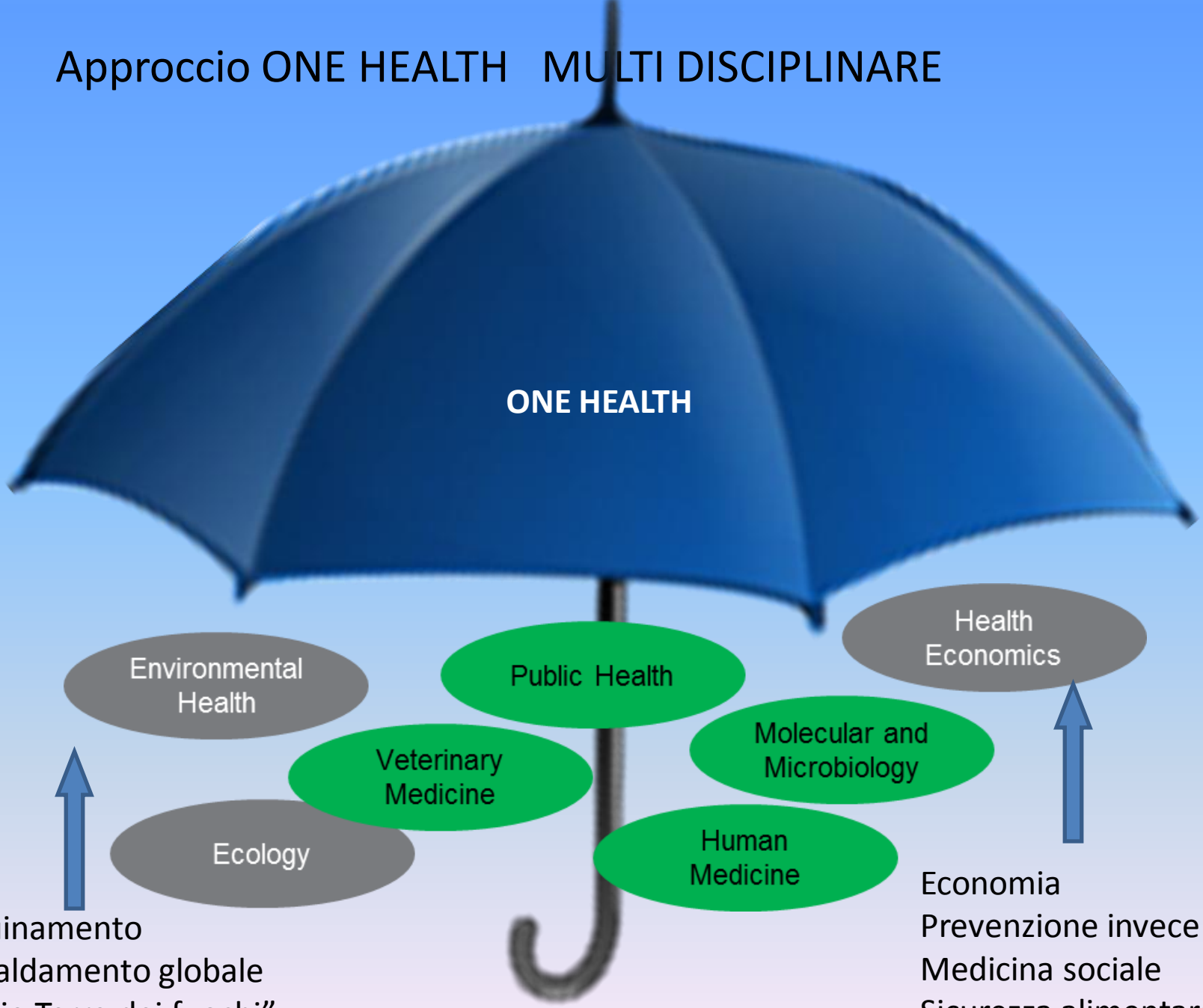


Modello tradizionale di Salute Pubblica



Approccio ONE HEALTH

Approccio ONE HEALTH MULTI DISCIPLINARE



Inquinamento
Riscaldamento globale
“Varie Terre dei fuochi”

Economia
Prevenzione invece che cura
Medicina sociale
Sicurezza alimentare

AMBIENTE

I Cambiamenti Climatici hanno un impatto elevato sulle malattie infettive

- Vector-borne
- Water-borne
- Produzioni Agricole
- Migrazione degli Animali
- Cambiamenti degli ecosistemi che hanno influenza sugli animali selvatici e domestici

Approccio ONE HEALTH riferito a medicina umana e veterinaria in ITALIA

- **Caso unico in tutta l'Europa e forse nel mondo**

- **Servizi Pubblici Veterinari**
- **Istituti Zooprofilattici Sperimentali**

- **Dipendenti dal Ministero della Salute**

e NON dal Ministero dell'Agricoltura

Rete degli II.ZZ.SS.

- Salute e Benessere degli animali
- **Zoonosi**
- Sicurezza Alimentare
- Controlli chimici e microbiologici degli Alimenti di origine animale da sempre ma anche di origine vegetale (decreto Febbraio 2008).



Patogeni Emergenti e Zoonosi

- Il 58% delle specie patogeniche per l'uomo sono zoonotiche
- Il 73% emergenti o RI-EMERGENTI sono zoonotiche

Batteri , virus, prioni, parassiti, wermi, possono essere trasmessi facilmente dagli animali all'uomo

- Attraverso il contatto diretto
- Attraverso l aria, acqua , e oggetti contaminati
- Attraverso l'ingestione di cibo contaminato

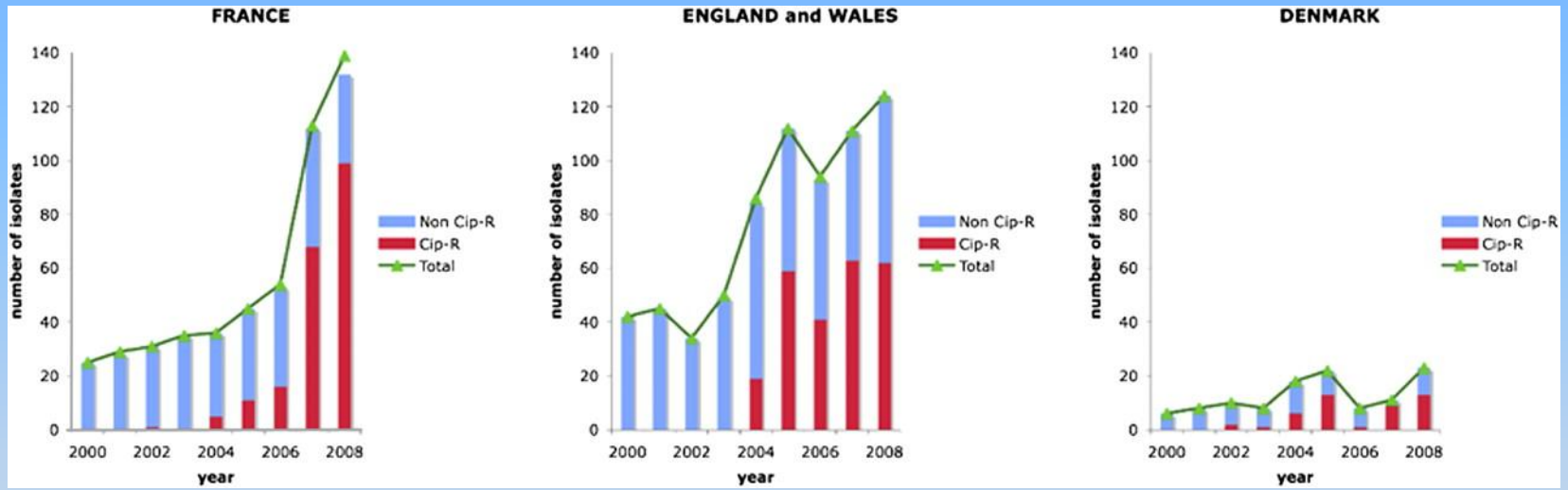
Febbre Q
Toxoplasmosi
Salmonellosi
Tubercolosi
Brucellosi
BSE
Rabbia
E. Coli patogenici
Leptospirosi

- L’utilizzo degli antibiotici è molto ampio.

- Nella medicina umana si negli ospedali ma anche in comunità
  In acquacultura e orticultura, in allevamento

- Ma l’uso di antibiotici favorisce la selezione dei batteri resistenti
- I batteri resistenti e i geni di resistenza non riconoscono confini geografici o ecologici

Numero di isolati Umani *di* *Salmonella enterica* serotype Kentucky per anno in Francia, Inghilterra e Galles e Danimarca), 2000–2008, e la proporzione di isolati resistenti alla ciprofloxacina.



Poultry identified as a major reservoir

Le Hello S et al. J Infect Dis. 2011;204:675-684

© The Author 2011. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

The Journal of Infectious Diseases



Staphylococcus aureus comme paradigme pour la résistance aux antimicrobiens

1945, introdotta in terapia la Penicillina → **1950**, comparsa della resistenza alla Penicillina

1960, introdotta in terapia la METICILLINA → **1970**, comparsa della resistenza alla METICILLINA (MRSA)

1970, introdotta in terapia la VANCOMICINA → **1997**, comparsa della resistenza alla VANCOMICINA (VISA e VRSA)

L'Ecosistema dell'antibiotico: un mondo, una salute un UNICO RESISTOMA

Antibiotici

Trattamento e profilassi

Medicina umana
Comunità

Ospedale

STOP

Medicina veterinaria

Additivi nel foraggio degli animali

Agricultura

Fitofarmaci per le piante

AMBIENTE

Industria



OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Identification of New Delhi Metallo-β-lactamase 1 in *Acinetobacter lwoffii* of Food Animal Origin

Yang Wang[1☯], Congming Wu[1☯], Qijing Zhang[2], Jing Qi[3], Hebing Liu[1], Yu Wang[1], Tao He[1], Licai Ma[1], Jing Lai[1], Zhangqi Shen[2], Yuqing Liu[3], Jianzhong Shen[1*]

1 Key Laboratory of Development and Evaluation of Chemical and Herbal Drugs for Animal Use, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing, People's Republic of China, 2 Department of Veterinary Microbiology and Preventive Medicine, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, United States of America, 3 Institute of Animal Science and Veterinary Medicine, Shandong Academy of Agricultural Sciences, Jinan, People's Republic of China

Livestock-associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type 398 in Humans, Canada

George R. Golding, Louis Bryden, Paul N. Levett, Ryan R. McDonald, Alice Wong, John Wylie, Morag R. Graham, Shaun Tyler, Gary Van Domselaar, Andrew E. Simor, Denise Gravel, and Michael R. Mulvey

Emerging Infectious Dis. 16: 587-594, 2010

J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 1155–1157
doi:10.1093/jac/dkt518 Advance Access publication 6 January 2014

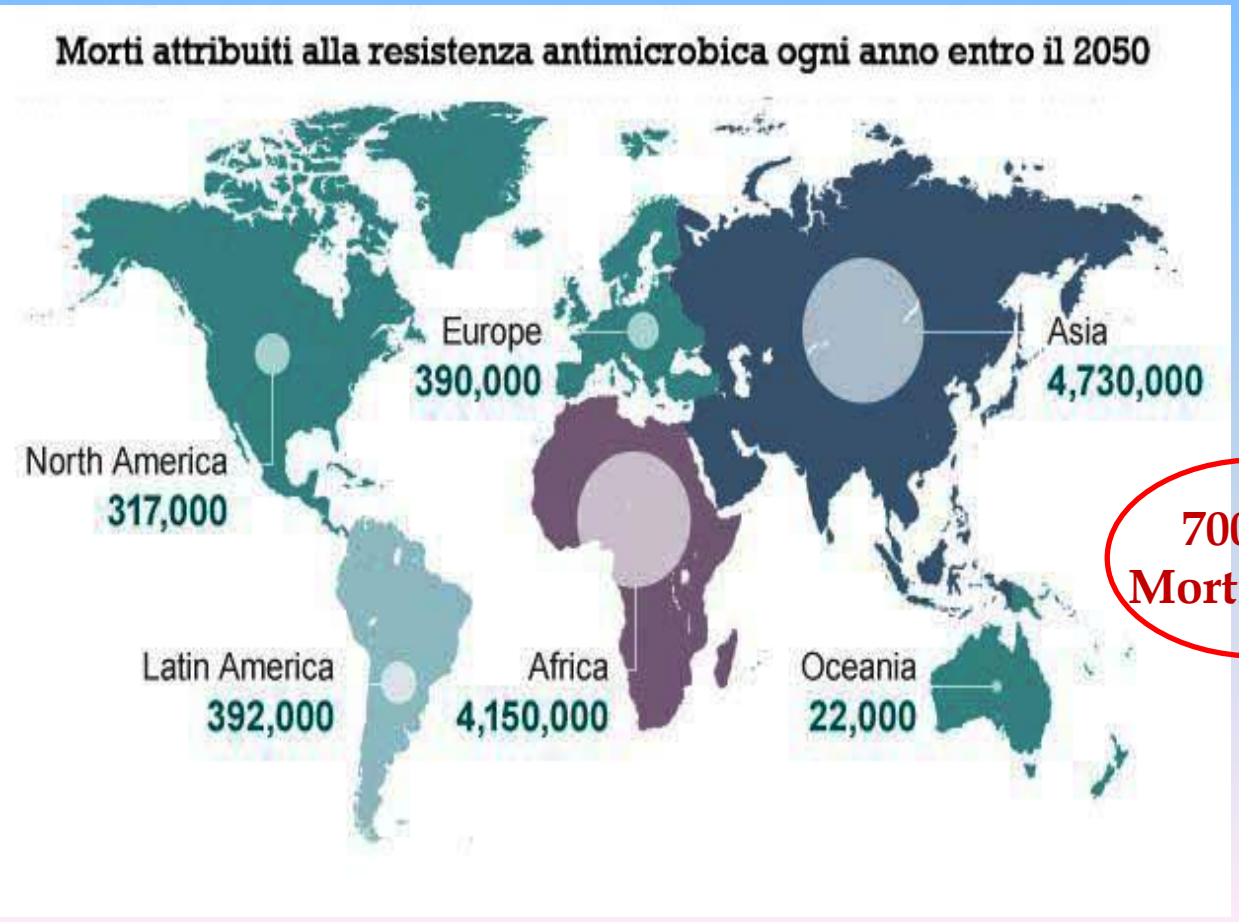
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Carbapenemase-producing bacteria in companion animals: a public health concern on the horizon

Sam Abraham[1*], Hui San Wong[1], John Turnidge[2,3], James R. Johnson[4] and Darren J. Trott[1]

[1]*School of Animal and Veterinary Sciences, University of Adelaide, South Australia 5371, Australia;* [2]*Women's and Children's Hospital, Adelaide, South Australia 5006, Australia;* [3]*Departments of Pathology, Paediatrics and Molecular and Biomedical Sciences, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia;* [4]*Veterans Affairs Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA*



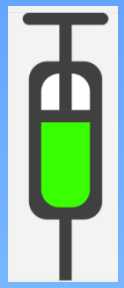


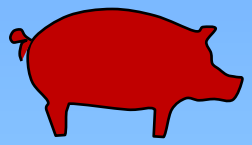
AMR

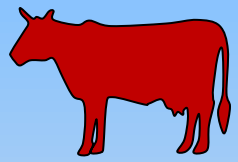
AntiMicrobic Resistance

700,000 Morti/Anno

La resistenza è innata in molti batteri. L'utilizzo degli antibiotici favorisce però la selezione dei batteri resistenti sui sensibili









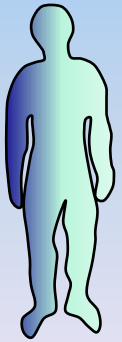
Flora normalmente presente

Geni per la resistenza
(commensali e patogeni zoonosici)

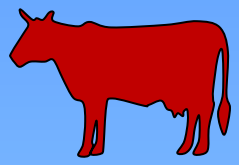
Ambiente

Catena Alimentare

Flora Commensale dell'uomo



Carica batterica esposta agli antimicrobici durante un trattamento

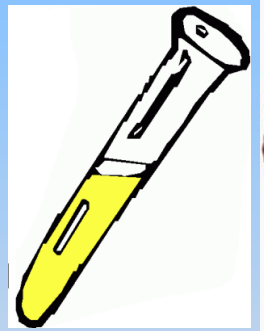


Test tube

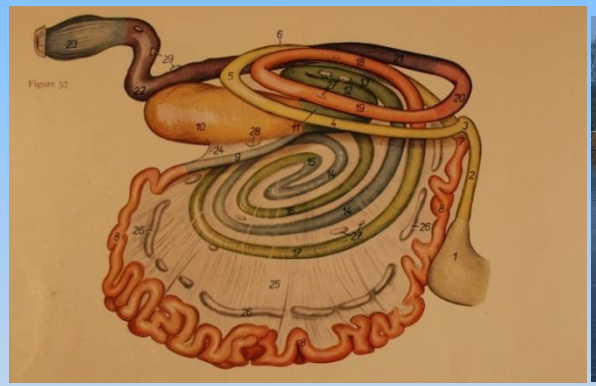
Polmoni infetti

Tratto digerente

Letame e rifiuti fognari vari









1µg **mg** **Kg** **Tons**





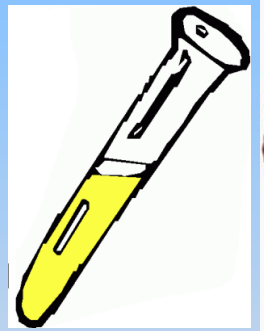


Catena alimentare

Piante e suolo

Durata dell'esposizione ai batteri resistenti

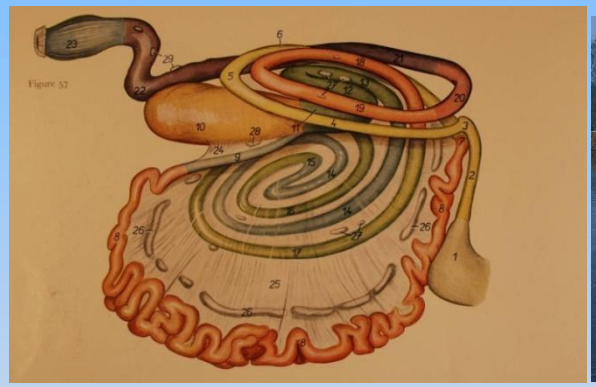
Test tube



Polmoni infetti



Tratto digestivo



Letame e Rifiuti fognari



24h

giorni

Diverse settimane e mesi

Catena alimentare

Suolo e piante

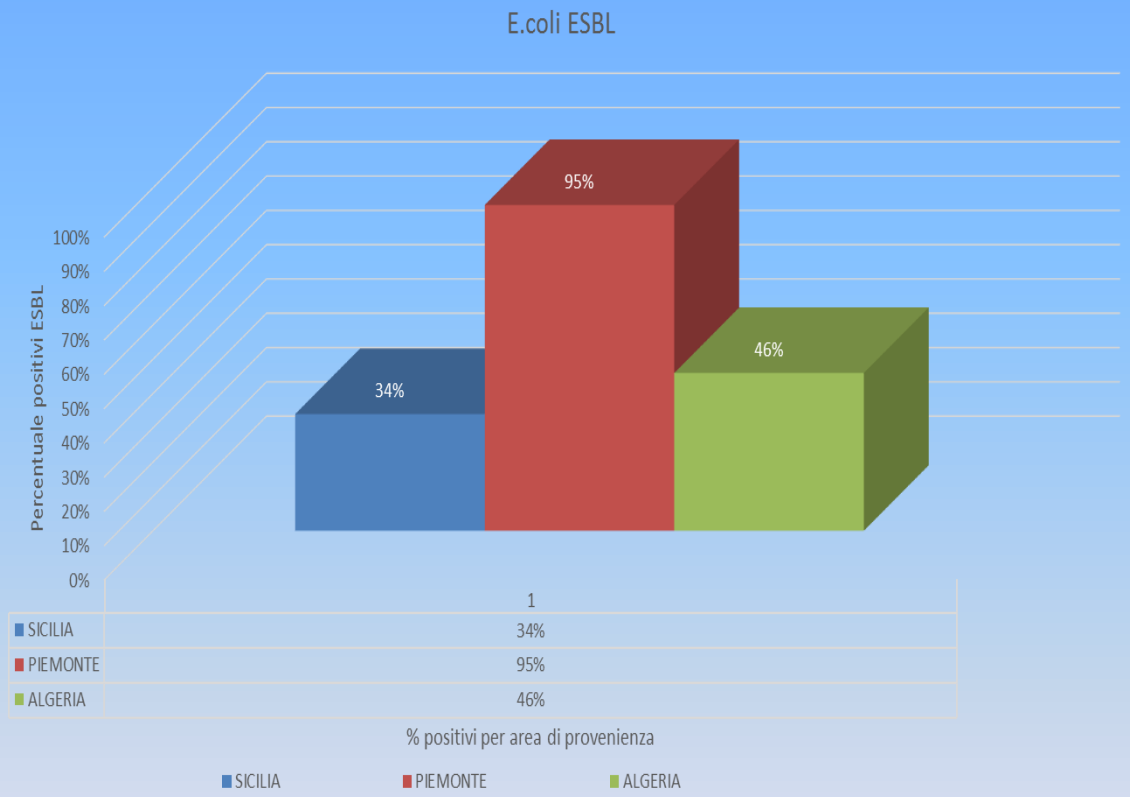
Collaborazione GLOBALE per la lotta alla resistenza antimicrobica

Sorveglianza GLOBALE per rilevare la diffusione dei batteri resistenti e dei geni legati alla resistenza

Condivisione internazionale dei dati e armonizzazione dei metodi

Cooperazione internazionale per limitare la diffusione globale dell'antibiotico resitenza

Ceppi di E.coli positivi per ESBL



Piemone : 5 allevamenti intensivi di suini con problemi di diarrea nei suinetti
Sicilia : isolati da varie aziende delal Sicilia orientale di ovini caprini bovini e suini
Akgeria: Aziende intensive avicole :

:

Potenziali strategie antimicrobiche alternative agli antibiotici

Batteri predatori

Batteriofagi

Peptidi antimicrobici

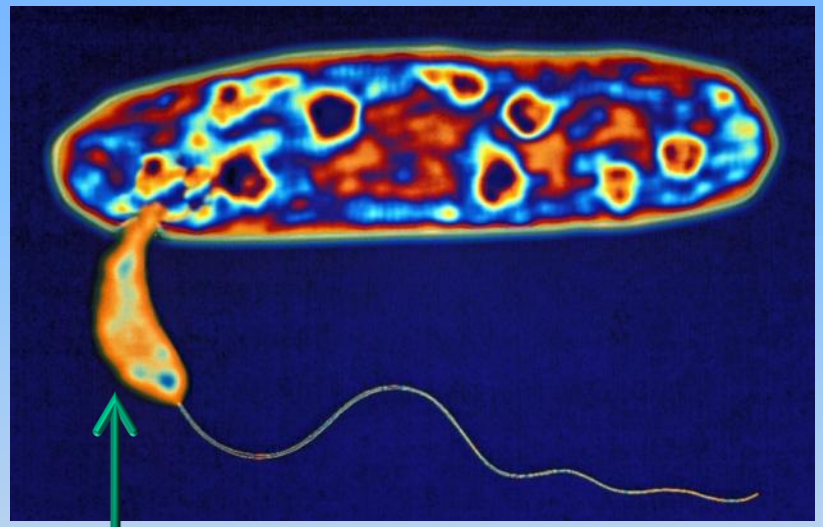
Antibiofilm

Metalli tossici

Probiotici

Batteri PREDATORI

Invadono la loro preda (batetri Gram negativi) nello spazio periplasmico Sono proto- batteri piccoli assai mobili capaci di predare Batteri più grandi

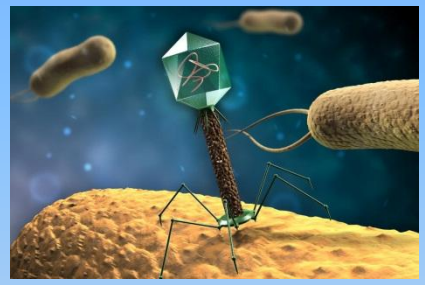


Bdellovibrio bacteriovorus che «attacca » un batterio molto più grande .

Nature news and views 27 May 2015 Antibiotic alternatives rev up bacterial arms race From predatory microbes to toxic metals, nature is inspiring new ways to treat infections.

BATTERIOFAGI

Antibiotico Resistenza → **Soluzione?** → **Batteriofagi**



Uso abbandonato nel mondo dopo avvento degli antibiotici, tranne Polonia e Russia

Dal 2006 avviati studi
In occidente per efficacia
e trattamenti locali

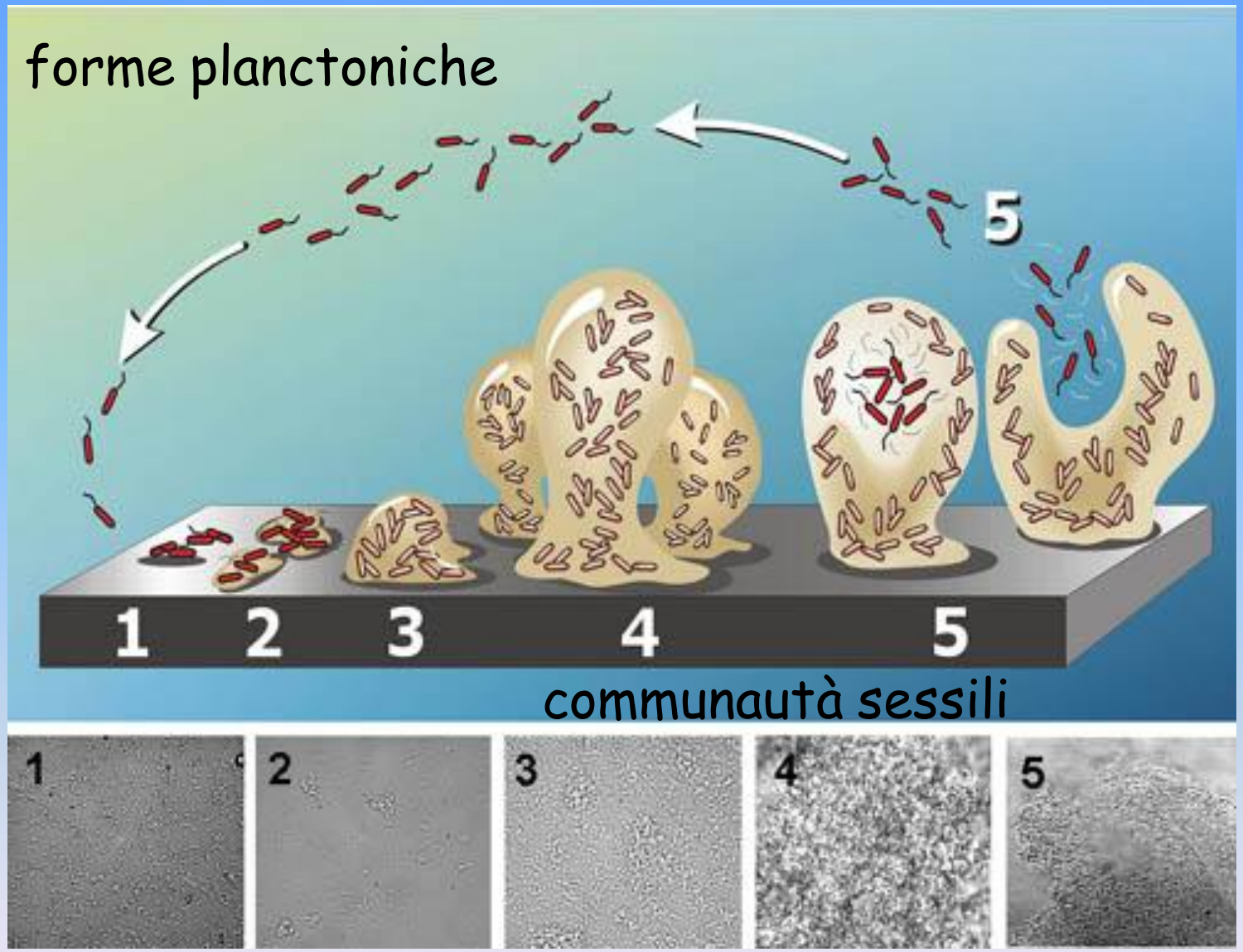
Singolo fago
Cocktail fagi
Fago + Antibiotico

Batteriofagi valida alternativa, ma per i paesi occidentali, necessita di ricerche farmacologiche e tossicologiche

ANTIBIOFILM per i PATOGENI

- I Batteri sono da 10 a 10.000 più resistenti sotto forma di biofilm.
- Molti antibiotici attualmente in uso non sono molto efficaci sui biofilm mentre agiscono sulle forme plantoniche
- La scoperta di nuove molecole efficaci nel controllo dei biofilm di patogeni è un obiettivo importante

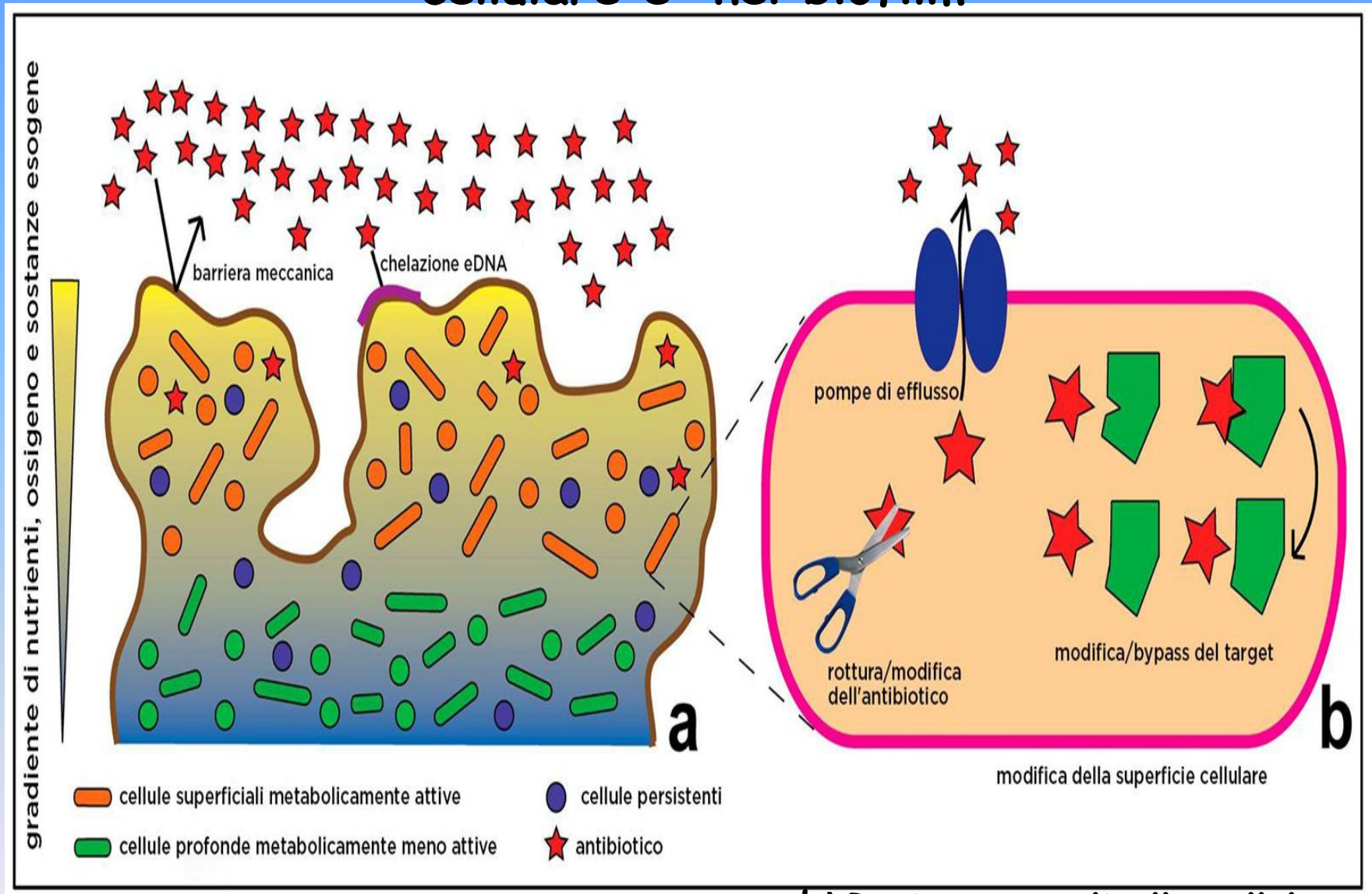
biofilm



La resistenza dei biofilm agli antibiotici è multifattoriale

- Presenza di una matrice
- Eterogeneità fisiologica e metabolica
- Presenza di cellule «dormienti»
- Meccanismi di resistenza a livello cellulare
- Presenza di fenotipi ipermutabili
- Contiguità tra le cellule e scambi genetici

Meccanismi di resistenza agli antibiotici a livello cellulare e nei biofilm



a) Resistenza a livello di comunità

b) Resistenza a livello cellulare

Biofilms sono importanti nella salute umana e animale ma anche nell' industria alimentare

Batteri responsabili del FOOD SPOLIAGE

Pseudomonas aeruginosa, Micrococcus sp , Enterococcus faecium

Patogeni trasmessi da alimenti

Listeria monocytogenes, Yersinia enterocolitica, Salmonella thyphimurium, Escherichia coli O157:H7, Staphylococcus aureus , Bacillus cereus

Biofilm e sicurezza alimentare: persistenza nell'ambiente e infezioni associate al consumo di cibi	
Infezioni, malattia, persistenza ambientale	**Biofilm** (specie batterica principale)
Infezioni gastro-intestinali	***Campylobacter jejuni***
Listeriosi	***Listeria monocytogenes***
Salmonellosi	***Salmonella* spp.*(S. enteritidis)***
Colera	***Vibrio cholerae***
Mastiti bovine	***S.aureus, P.aeruginosa***
Contaminanti di superfici e impianti	***L. monocytogenes***

Peptidi Antimicrobici

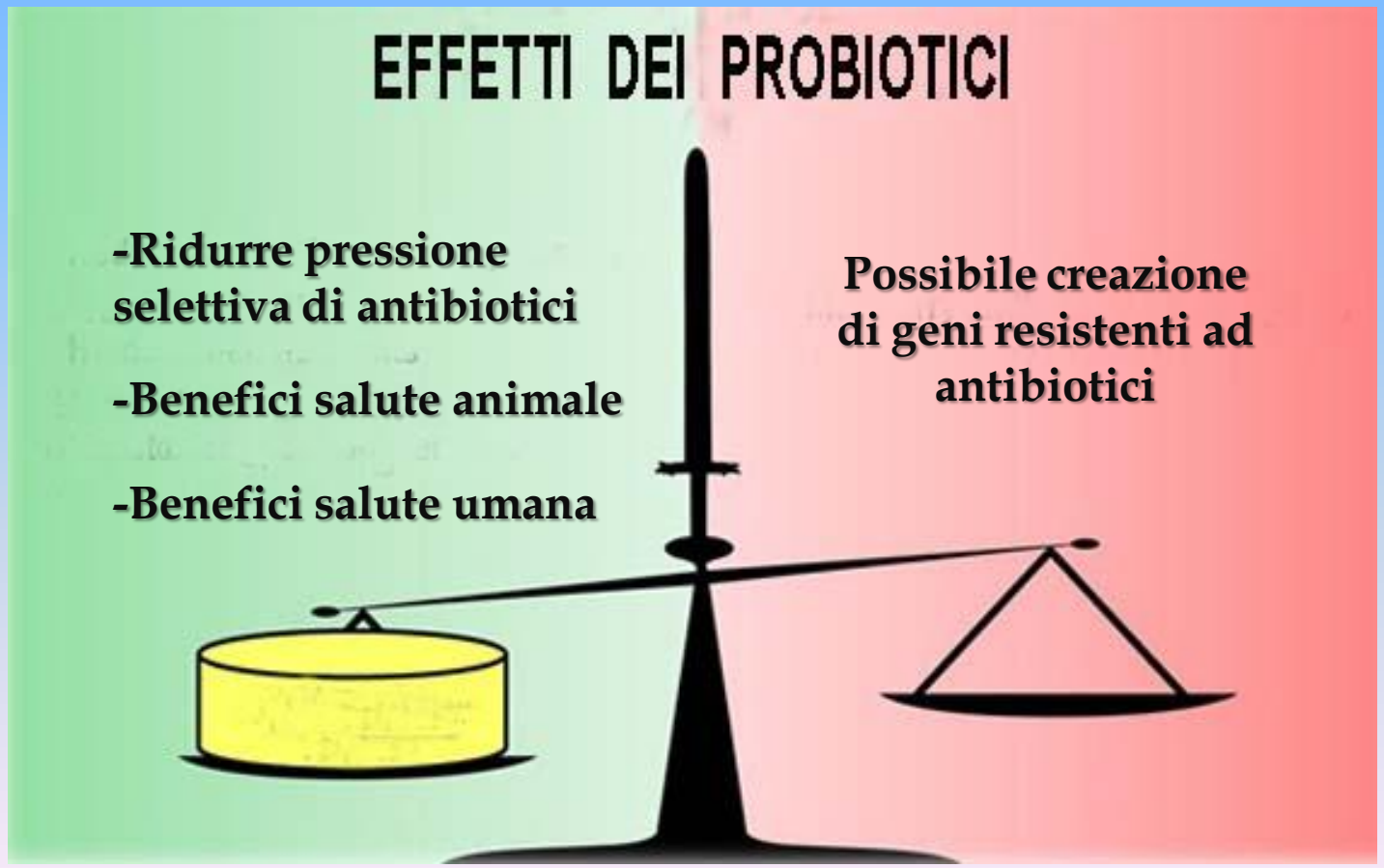
Un sistema immunitario ancestrale comune a Piante , animali e funghi basato sui PEPTIDI - piccole proteine che distruggono i batteri .

1. Schillaci D, Cusimano MG, Spinello A, Barone G, Russo D, Vitale M, Parrinello D, Arizza V. Paracentrin 1, a synthetic antimicrobial peptide from the **sea-urchin Paracentrotus lividus**, interferes with staphylococcal and Pseudomonas aeruginosa biofilm formation.AMB Express. 2014 Oct 31;4:78. doi: 10.1186/s13568-014-0078-z. eCollection 2014.
2. Schillaci D, Cusimano MG, Cunsolo V, Saletti R, Russo D, Vazzana M, Vitale M**,** Arizza V. Immune mediators of sea-cucumber **Holothuria tubulosa (Echinodermata**) as source of novel antimicrobial and anti-staphylococcal biofilm agents. AMB Express. 2013 Jun 24;3(1):35. doi: 10.1186/2191-0855-3-35.
3. Schillaci D, Napoli EM, Cusimano MG, Vitale M, Ruberto A. **. Origanum vulgare subsp. hirtum** essential oil prevented biofilm formation and showed antibacterial activity against planktonic and sessile bacterial cells. J Food Prot. 2013 Oct;76(10):1747-52.

La sintesi di queste molecole può essere costosa e quindi prestarsi poco ad una produzione su larga scala per la distribuzione mondiale ma l'inserzioen in vettori di espressione su lieviti o batteri potrebbe "industrializzare la produzione su larga scala" .

PROBIOTICI

Antibiotico Resistenza → Soluzione? → Probiotici



Prima relazione congiunta sull'antimicrobico resistenza Efsa/Ecdc (21 luglio 2011) : "European Union summary report on antimocrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animal and food in the European Union in 2009"

EU report: more evidence on link between antibiotic use and antibiotic resistance

Documento congiunto dello Centro Europeo per il controllo delle malattie (ECDC) e dell'Agenzia europea per la sicurezza alimentare (EFSA). Realizzato con i dati trasmessi dagli Stati membri, rappresenta la prima relazione congiunta dell'Ue sulla resistenza agli antimicrobici nei batteri zoonotici che interessano esseri umani, animali e alimenti –

Alcuni RISULTATI

Isolati umani di *Campylobacter*

47% è resistente alla ciprofloxacina
43% all'ampicillina
40% all'acido nalidixico
3,1% all'eritromicina –

Salmonella resistente alla tetraciclina e alla sulfonamide

20% nell'uomo
42-60% nei suini e nella carne di maiale
38-40% nei bovini
28-33% nei polli e nella carne di pollo

https://www.efsa.europa.eu/en/interactive_pages/AMR_Report_2015

Monitoraggio della resistenza agli antimicrobici

Attivo sistema di monitoraggio per l'antibioticoresistenza in agenti zoonotici come *Salmonella* e *Campylobacter* di origine animale e umana

Invio annuale dei dati all'EFSA

Identificazione delle situazioni particolarmente problematiche

Efficaci strategie d'intervento

Report della Comunità disponibile su Internet

(Report Riassuntivi Comunitari, Report Annuali Nazionali)

Piano Nazionale Residui (PNR)

ANTIBIOTICI

La dicitura generica "antibiotici" raggruppa le seguenti classi di sostanze: penicilline, chinolonici e tetracicline. Sulfamidici, Macrolodi, Tilosina, Cloramfenicolo, Nitrofurani e suoi metaboliti.

MATRICI

Siero/Plasma

Muscolo

SEDE DEL PRELIEVO

Macello, Acqua di abbeverata, Alimenti per animali

ANIMALI CONTROLLATI

Bovini, Equini, Suini Volatili da cortile, conigli e selvatici


谢谢
Dank u
Gracias
Grazie
Obrigado
THANK YOU
Σας ευχαριστούμε
Danke
Merci
ありがとう
Вы