



## ANTIBIOTICOREZISTENȚA ÎN INFECȚIILE RESPIRATORII: NOI ALTERNATIVE DE COMBATERE

*Sergiu MATCOVSCHI, Tatiana DUMITRAȘ, Eudochia  
ȚERNA, Nelea DRAGUȚA, Cornelia GĂLEANU,  
Diana HAPUN, Ana POPESCU,*  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### **Summary**

#### ***Antibiotic resistance in respiratory infections: new alternatives in combat***

*Antibiotic resistance represents a serious global public health problem, with a rapid progression, a permanent increase of mortality and morbidity indices and a poor prognosis, which led to the new researches for the discovery of new therapies, the use of antibiotics and stopping bacterial resistance progression in respiratory infections. In addition to new antimicrobials, use of bacteriophages, pneumococcal and influenza vaccination, recent data provides us with new information about alternative ways of overcoming the microbial resistance, such as toxins- antitoxins, teixobactin, bacteriocins, various components of plants used as antibacterial agents.*

**Keywords:** *toxins, teixobactin, bacteriocins, antimicrobials, plants*

**Резюме****Устойчивость к антибиотикам при респираторных инфекциях: новые альтернативы для преодоления**

Устойчивость к антибиотикам – серьезная глобальная проблема общественного здравоохранения с быстрым прогрессирующим, постоянным увеличением показателей смертности и заболеваемости и плохим прогнозом, что побудило дальнейшие исследования, чтобы остановить прогрессирующее бактериальное сопротивление при респираторных инфекциях. В дополнение к новым антибактериальным препаратам, терапии бактериофагами, вакцинации против гриппа и пневмококка, в последние годы в литературе появляется информация об альтернативных способах преодоления бактериального сопротивления, таких как токсины – антитоксины, тейксобактин, бактериоцины, различные растительные компоненты, использованные в качестве антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** токсины, тейксобактин, бактериоцины, антибактериальные растения

**Introducere**

Maladiile infecțioase constituie una dintre cele mai importante cauze ale mortalității umane, prin decesul a milioane de oameni anual. Referitor la infecțiile respiratorii, Organizația Mondială a Sănătății a declarat că: „Pneumonia este principala cauză a deceselor sub vârsta de 5 ani și aproximativ 80% din cazuri ar putea fi vindecate și prevenite prin tratarea cu un antibiotic adecvat” [11].

În ultimii ani, și în Republica Moldova se înregistrează o tendință de creștere progresivă a rezistenței la antibiotice, fapt demonstrat în pofida existenței unui spectru larg de medicamente antibacteriene și metode contemporane de diagnostic [2, 3]. Din cele expuse rezultă că elaborarea și implementarea unor strategii concrete ar preveni dezvoltarea și progresarea rezistenței microbiene.

În afară de strategiile deja existente de combatere a rezistenței microbiene, precum preparatele antibacteriene noi, folosirea inhibitorilor de beta-lactamaze, vaccinarea antipneumococică, antigripală, antihemofilus, terapia cu bacteriofagi, în ultimii ani în literatura de specialitate au apărut relatări despre metode principale noi (toxinele – antitoxine, bacteriocine etc.).

Scopul lucrării a fost trecerea în revistă a celor mai recente date bibliografice existente cu privire la noile preparate antibacteriene, a metodelor noi alternative pentru tratamentul clasic antibacterian, precum și a posibilelor direcții ulterioare de cercetare.

**Material și metode**

Au fost evaluate publicațiile din cadrul bazelor de date HINARI și UpToDate cu ajutorul cuvintelor

cheie: “antibacterial resistance”, “antibacterials”, “antiviral drugs”. Concomitent au fost analizate și alte publicații relevante pentru subiectul abordat.

**Rezultate și discuții**

Conform datelor literaturii din ultimii 10 ani, efecte promițătoare au prezentat: extractele plantelor utilizate în calitate de antibacteriene, toxinele–antitoxinele, bacteriocinele, teixobactinul.

**Utilizarea plantelor în calitate de preparate antibacteriene.** Diversitatea chimică disponibilă în plante rămâne în mare parte neinvestigată vizavi de potențialul de îmbunătățire a eficacității clinice a antibioticelor.

Câteva studii efectuate de Gibbons, Dickson, Braga au raportat că extractele din plante *in vitro* pot spori activitatea anumitor antibiotice împotriva tulpinilor de *Staphylococcus aureus* meticilinorezistent (MRSA) și alți agenți patogeni [4].

O serie de studii *in vitro* au raportat utilizarea extractelor din plante, în combinație cu antibiotice, cu reducerea semnificativă a concentrațiilor minime de inhibiție (CMI) împotriva unor tulpini rezistente. Se presupune că inhibarea efluxului de medicament din celula bacteriană ar putea fi responsabilă pentru interacțiunile sinergice dintre extractele de plante și antibiotice.

Plantele sunt bogate în varietăți de metaboliți secundari, cum ar fi tanine, terpenoide, alcaloizi și flavonoide, care posedă proprietăți antimicrobiene. Totodată, Tegos și colegii sugerează că un vast număr de compuși din plante ce manifestă activitate antibacteriană slabă *in vitro* nu sunt antimicrobieni, dar au un rol indirect în apărarea plantelor contra infecțiilor microbiene.

Observația că acești compuși derivați din plante sunt în general mai slabi în comparație cu antibioticele și că ei prezintă mai multă influență contra bacteriilor grampozitive decât asupra bacteriilor gramnegative a fost făcută de mulți cercetători. Astfel au fost emise ipotezele: plantele produc compuși care pot fi antimicrobiene eficiente în cazul în care își găsesc drumul în celula agentului patogen, în special prin bariera membranală dublă a bacteriilor [7].

A fost demonstrat că diterpenii abietani (carnosol acid carnosic), izolați din părțile aeriene ale *Rosmarinus officinalis*, au potențat activitatea eritromicinei (de 16-32 ori) contra tulpinilor de *Staphylococcus aureus*. Piridina s-a arătat să crească activitatea ciprofloxacinei și a norfloxacinei. Smith și colegii au demonstrat efectul compușilor activi din conurile de *Chamaecyparis Lawsoniana* în modularea rezistenței, observând că ferruginol și 5-epipisiferol au crescut eficacitatea tetraciclinei, norfloxacinei,

eritromicinei și oxacilinei împotriva *Staphylococcus aureus* rezistent [10, 12].

**Toxinele-antitoxinele.** Una dintre noile direcții de cercetare este reprezentată de *toxine-antitoxine* (TA). TA sunt niște proteine alcătuite din 2 gene: o genă ce codifică toxina, cu efect toxic asupra celulei, și o genă codificatoare de antitoxină. De exemplu, exotoxina stafilococică ar putea fi neutralizată prin activarea genelor ce codifică sinteza de antitoxină. În funcție de modul în care antitoxina neutralizează toxina, TA au fost clasificate în 5 tipuri [11].

Toxinele-antitoxinele de tip II sunt niște proteine foarte răspândite în celulele bacteriilor cu un mecanism de acțiune cunoscut. Ele sunt grupate în operoane, unde gena ce codifică antitoxina precede gena înrudită codificatoare a toxinei, constituind un complex inofensiv. La confruntarea bacteriilor cu un mediu stresant este declanșată acțiunea complexului TA. Antitoxina este o proteină foarte instabilă și va fi degradată de către proteazele-gazdă, eliberând o toxină care duce la încetarea creșterii celulare sau chiar la moartea celulei [5].

TA sunt cercetate experimental și ca preparate antivirale, oferind posibilitatea celor mai promițătoare soluții: MazEF (endoribonuclează) este una dintre TA care ar putea fi unul dintre posibii candidați pentru preparatele antivirale [5, 11].

Referitor la *Streptococcus pneumoniae*: resursele bioinformaționale au presupus existența a cel puțin 10 posibile TA diferite. Cu toate acestea, validarea genetică și fiziologică a candidaților posibili arată că doar 4 din 10 operoni posedă TA funcționale.

O altă abordare ar putea fi legată de proteazele care clivează antitoxina, ca Lon sau ClpP, ce ar putea fi o nouă soluție în tratamentul patologiilor ca bronșita, otita, endocardita infecțioasă, sau să abordeze maladii care provin din infecția produsă de proteazele interne [11].

**Teixobactinul** este un antibiotic recent descoperit, ce aparține unei clase noi, fiind produs de un microorganism din sol, nedescris până acum (provizoriu denumit *Eleftheria terrae*). Acesta a fost izolat printr-o nouă metodă – *iChip*, creând un mediu favorabil pentru creșterea bacteriei și producerea antibioticului, cu izolarea și identificarea lor ulterioară. Teixobactinul acționează asupra microorganismelor gram pozitive și a *Mycobacterium tuberculosis* prin inhibarea biosintezei de peptidoglicani. În infecțiile experimentale la șoareci cu *Staphylococcus aureus* metilicilin-rezistent și *Streptococcus pneumoniae*, teixobactinul s-a dovedit a fi eficace în reducerea multiplicării bacteriene. S-a demonstrat, de asemenea, și o acțiune contra *Clostridium difficile* și *Bacillus anthracis* [6].

Teixobactinul are un mecanism diferit de acțiune, spre deosebire de alte antibiotice utilizate până în prezent. *Ling* și *colegii* au demonstrat că

teixobactinul inhibă biosinteza de peptidoglicani ai *Staphylococcus aureus* prin legarea lipidelor de tip II (un precursor al peptidoglicanului) și lipidelor de tip III (un precursor al acidului teicoic) [8].

**Bacteriocinele** sunt peptide cationice, sintetizate de ribosomi și produse de aproape toate grupele de bacterii. Prima bacteriocină a fost descoperită în anul 1925 de către A. Gratia și a fost numită *colicină*, deoarece se considera că ucide doar bacteriile *E.coli* [1].

Bacteriocinele sunt, în cea mai mare parte, lipsite de miros, fără gust și nu sunt toxice, ceea ce a dus la aprobarea lor de către FDA (Food and Drug Administration). De la descoperirea lor, au fost identificate aproape 200 de tipuri de bacteriocine, care diferă după structură și mecanismul lor de acțiune. Majoritatea sunt specifice speciei bacteriene care le produc. Astfel, spre deosebire de antibiotice, acestea pot viza în mod special bacteriile patogene, fără a ucide acele saprofite. Unele bacteriocine au activitate antimicrobiană mai largă, care se poate extinde la protozoare, levuri, ciuperci și viruși.

Clasificarea bacteriocinelor a fost revizuită în timp, grupându-se în trei clase majore, în funcție de proprietățile structurale și fizico-chimice: antibioticele cu subtipurile A și B, bacteriocinele de clasa II (termostabile) și cele de clasa III (termolabile): colicina, megacina (din *Bacillus megaterium*), klebicina (de la *Klebsiella pneumoniae*), andenterolziina (de la *Eterococcus faecalis*) [9].

Aspectul cel mai important al bacteriocinelor este mecanismul de acțiune diferit față de antibiotice. De exemplu, antibioticele pot inhiba sinteza membranelor celulare și a elementelor esențiale pentru supraviețuirea bacteriană, în timp ce bacteriocinele pot forma pori în membrana bacteriană. Astfel, bacteriile rezistente la antibiotice nu ar trebui să fie rezistente la bacteriocine, deoarece nu folosesc același mecanism. Într-adevăr, într-un studiu efectuat pe șoareci s-a demonstrat că mersacidina (bacteriocina produsă de specia *Bacillus*) a fost capabilă să inhibe creșterea tulpinilor bacteriene rezistente la antibiotice, precum MRSA [9, 13].

În unele studii s-a stabilit că o altă bacteriocină – paracina – are un spectru antibacterian larg, cu efecte de inhibare a creșterii față de bacteriile gram pozitive și gram negative, de exemplu: *Proteus*, *Mycobacterium spp.*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* și *Salmonella* [1]. De aici rezultă că bacteriocinele pot fi folosite în fibroza chistică, micobacterioză, bronșiectazii. Un impediment pentru implementarea largă este costul înalt de producere a bacteriocinelor.

În afară de efectul antibacterian, bacteriocinele au un potențial în tratamentul infecțiilor respiratorii virale, tumorilor și ca medicamente antiinflamatorii [1].

## Concluzii

Compușii din plantele medicinale au efecte de potențiere a efectului preparatelor antimicrobiene, constituind o alternativă în combaterea rezistenței microbiene. Toxinele-antitoxinele reprezintă una dintre direcțiile importante de cercetare, pentru a fi utilizate ca remedii antibacteriene sau antivirale. Teixobactinul induce speranța de a preveni rezistența în infecțiile cu bacterii grampozitive. Bacteriocinele au un potențial imens prin efectele lor antibacteriene, antivirale și antiinflamatorii.

## Bibliografie

- Blair J.M.A., Richmond G.E., Piddock L.J.V. *Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance*. In: Future Microbiol., 2014, vol. 9, p. 1165-1177.
- Dumitraș T. *Rezistența la antibiotice a bacteriilor gram pozitive izolate la pacienți cu pneumonii comunitare*. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ed. VII, vol. III. Probleme actuale în Medicina internă. 2006, p. 119-123.
- Dumitraș T., Matcovschi S., Dumitraș G., Matcovschi C., Cojocar R. *Pneumonia experimentală prin Streptococcus pyogenes rezistent la penicilină: aspecte evolutive, morfologice și tratamentul antibacterian*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2007, nr. 3 (12), p. 145-149.
- Gibbons S. *Antistaphylococcal plant natural products*. In: Nat. Prod. Rep., 2004, vol. 21, p. 263-277.
- Hayes F., Van Melder L. *Toxins-antitoxins: diversity, evolution and function*. In: Crit. Rev. Biochem. Mol., 2011, vol. 46, p. 386-408.
- Ling L.L., Schneider T., Peoples A.J. *A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance and their role in antibiotic resistance*. In: Future Microbiol., 2014, vol. 9, p. 1165-1177.
- Nostro A., Germarno M.P., D'Angelo V., Marino A., Canatelli M.A. *Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity*. In: Lett. Appl. Microbiol., 2000, vol. 30, p. 379-384.
- Piddock L. *Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by iChip technology?* In: J. Antimicrob. Chemother., 2015, vol. 70, p. 2679-2680.
- Shibata H., Kondo K., Katsuyama R., Kawazoe K., Sato Y., Murakami K., Takaishi Y., Arakaki N., Higuti T. *Alkyl Gallates, Intensifiers of  $\beta$ -Lactam Susceptibility in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2005, vol. 49, no. 2, p. 549-555.
- Tegos G., Stermitz F.R., Lomovskaya O., Lewis K. *Multidrug Pump Inhibitors Uncover Remarkable Activity of Plant Antimicrobials*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2002, vol. 46, no. 10, p. 3133-3141.
- Wai Ting C., Balsa D., Espinosa M. *One cannot rule them all: are bacterial toxins-antitoxins druggable?* In: FEMS Microbiology Reviews, 2015, vol. 39, p. 522-540.
- Yam T.S., Hamilton-Miller J.M., Shah S. *The effect of a component of tea (Camellia sinensis) on methicillin resistance, PBP2' synthesis, and beta-lactamase production in Staphylococcus aureus*. In: J. Antimicrob. Chemother., 1998, vol. 42, no. 2, p. 211-216.
- Zhao W.H., Hu Z.Q., Okubo S., Hara Y., Shimamura T. *Mechanism of synergy between Epigallocatechin gallate and beta-Lactams against methicillin resistant Staphylococcus aureus*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2001, vol. 45, suppl. 6, p. 1737-1742.

**Tatiana Dumitraș**, dr. șt. med, conf. univ.,  
disciplina *Sinteze clinice*,  
Departamentul *Medicină Internă*,  
USMF *Nicolae Testemițanu*  
Tel.: 022 205730; mob. 069652245  
E-mail: tatiana.dumitras@usmf.md