

Miceti e protozoi: AMR?

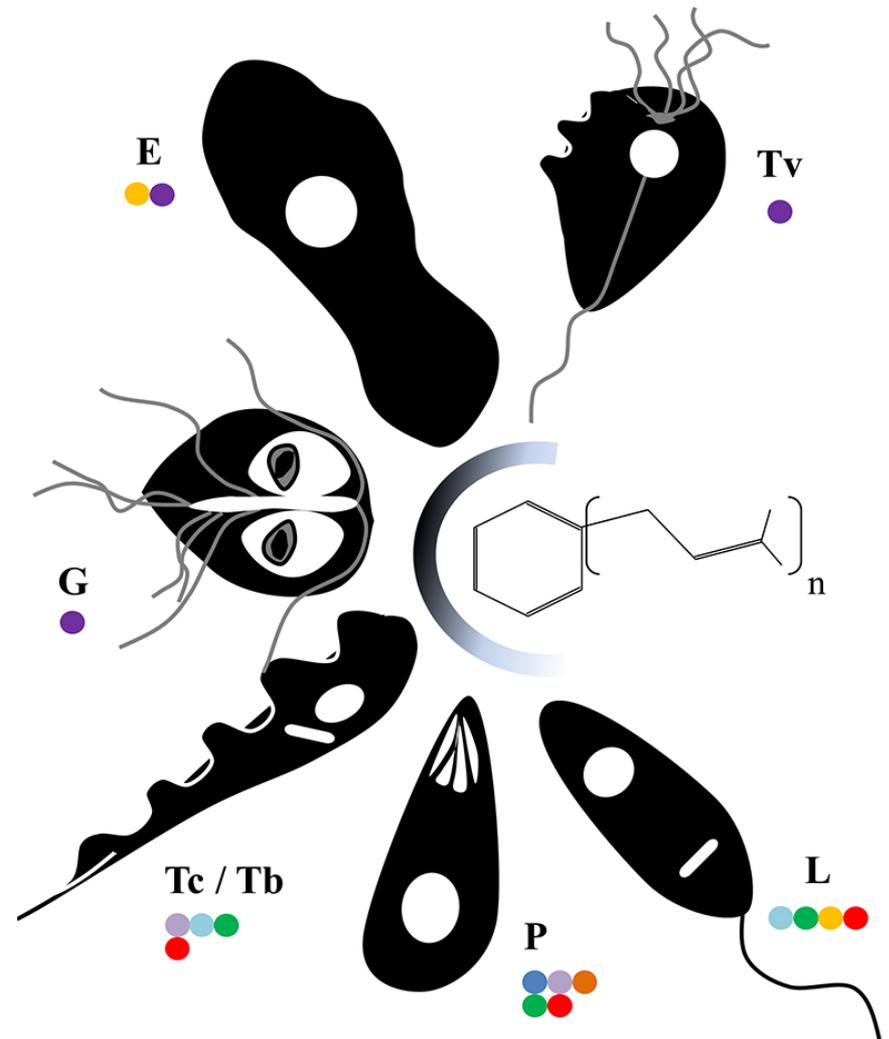
AMR nelle infezioni da protozoi

Stefania Varani

DIMES, Università di Bologna/Unità Operativa di
Microbiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di
Bologna

Farmaci anti-protozoari

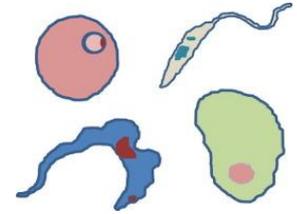
- Arsenale di farmaci molto limitato
- Nessuno sviluppo di nuovi composti nel settore delle grandi ditte farmaceutiche (solo Medicines for Malaria Venture, Drugs for Neglected Diseases initiative- DNDi, Bill and Melinda Foundation)
- Nel caso di zoonosi: aumentato rischio di sviluppo di resistenze



Protozoi patogeni che hanno sviluppato resistenza ai farmaci in uso

Protozoan parasite	Common disease	Drug resistance
<i>Plasmodium spp.</i>	Malaria	Chloroquine, sulfadoxine/pyrimethamine, mefloquine, artemisinin and atovaquone
<i>Leishmania spp.</i>	Leishmaniasis	Pentavalent antimonials, miltefosine, and amphotericin B
<i>Trypanosoma spp.</i>	Trypanosomiasis	Melarsoprol, suramin, nifurtimox, nitrofurantoin and benznidazole
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amoebiasis	Metronidazole
<i>Giardia intestinalis</i>	Giardiasis	Metronidazole
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis	Sulfonamide and sulfadiazine

Meccanismi di resistenza ai farmaci nei protozoi patogeni

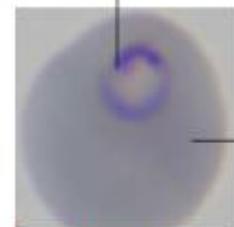


- Riduzione dell'uptake del farmaco (antimoniali in *L.donovani*)
- Mutazione nel sito di azione del farmaco (enzimi bersaglio, quali DHFR, target di antifolati in malaria da *P.falciparum*)
- Inibizione nella produzione del target del farmaco (Amfotericina B in *L.donovani*)
- Aumentato efflusso per eliminazione del farmaco (cloroquina in malaria da *P.falciparum*)

- Modifica nella durata di stadi vitali del parassita (artemisinina e malaria da *P.falciparum*): «persister-like cells»

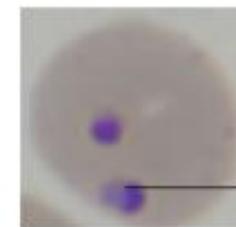
b *Plasmodium falciparum*

Ring-form parasite



Before DHA treatment

Erythrocyte

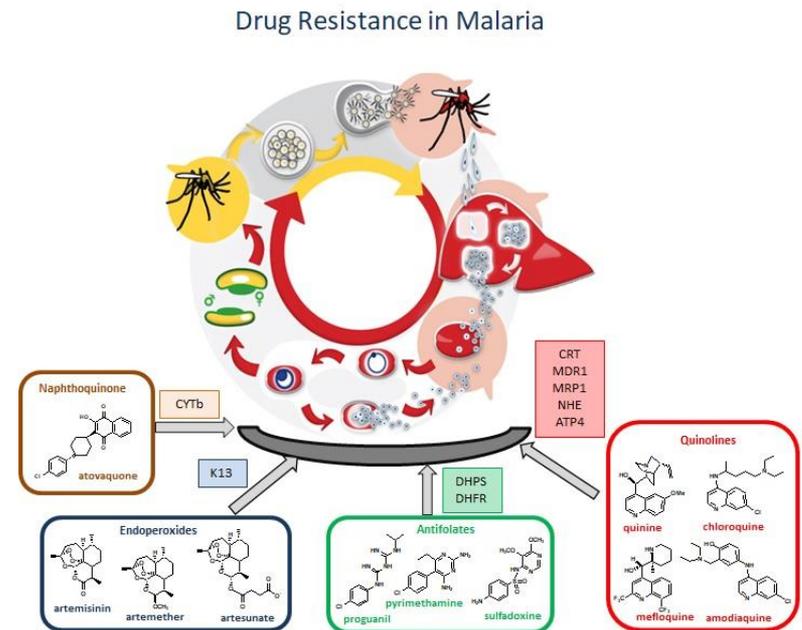


>24 h after DHA treatment

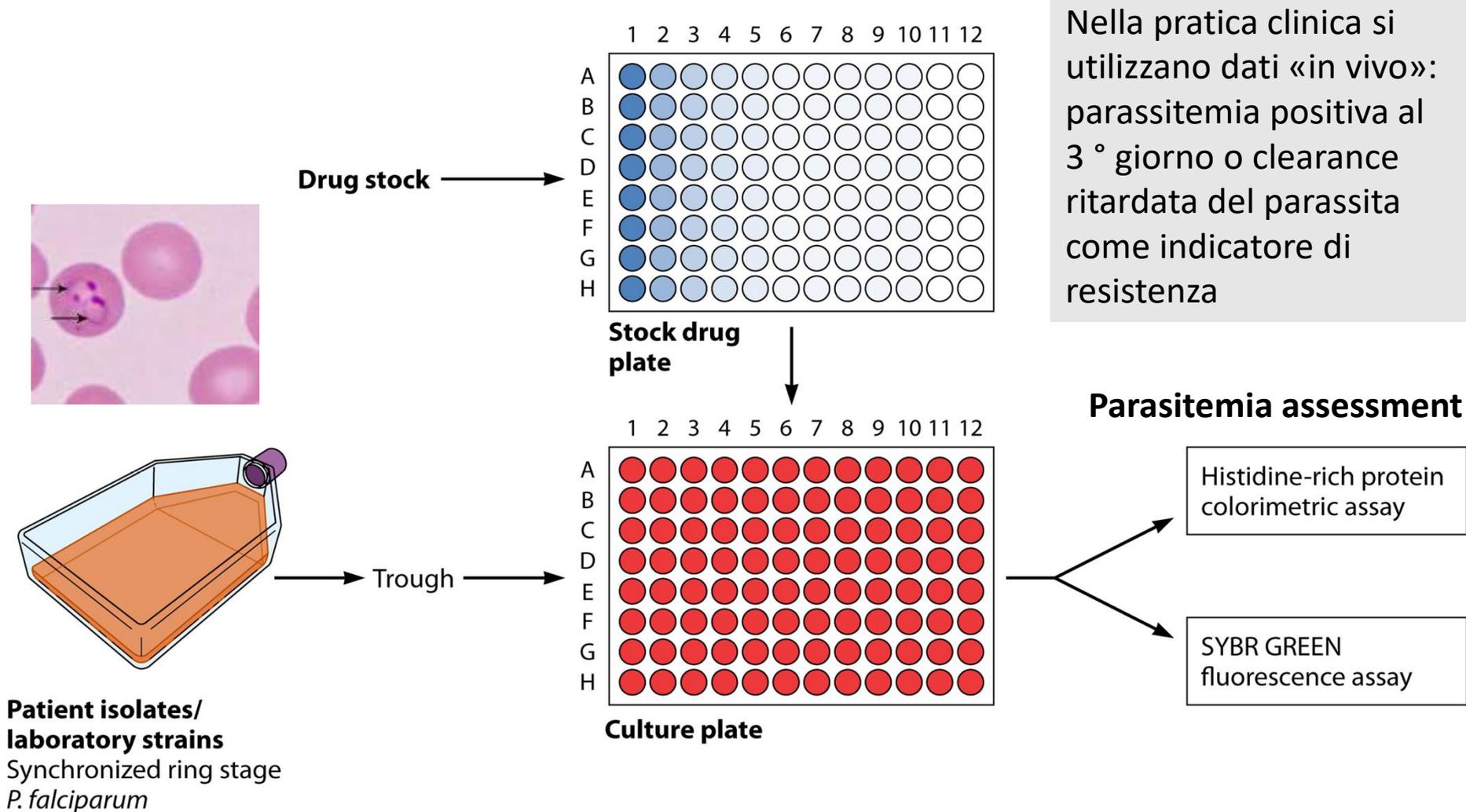
Dormant erythrocytic stage parasite

Susceptibility Testing of Medically Important Parasites

- Worldwide Antimalarial Resistance Network (WARN):
 - standardizzazione dei test
 - controllo di qualità dei reagenti
 - Interpretazione dei dati (IC_{50} = 50% inhibitory concentration)
 - Update su marker molecolari di resistenza

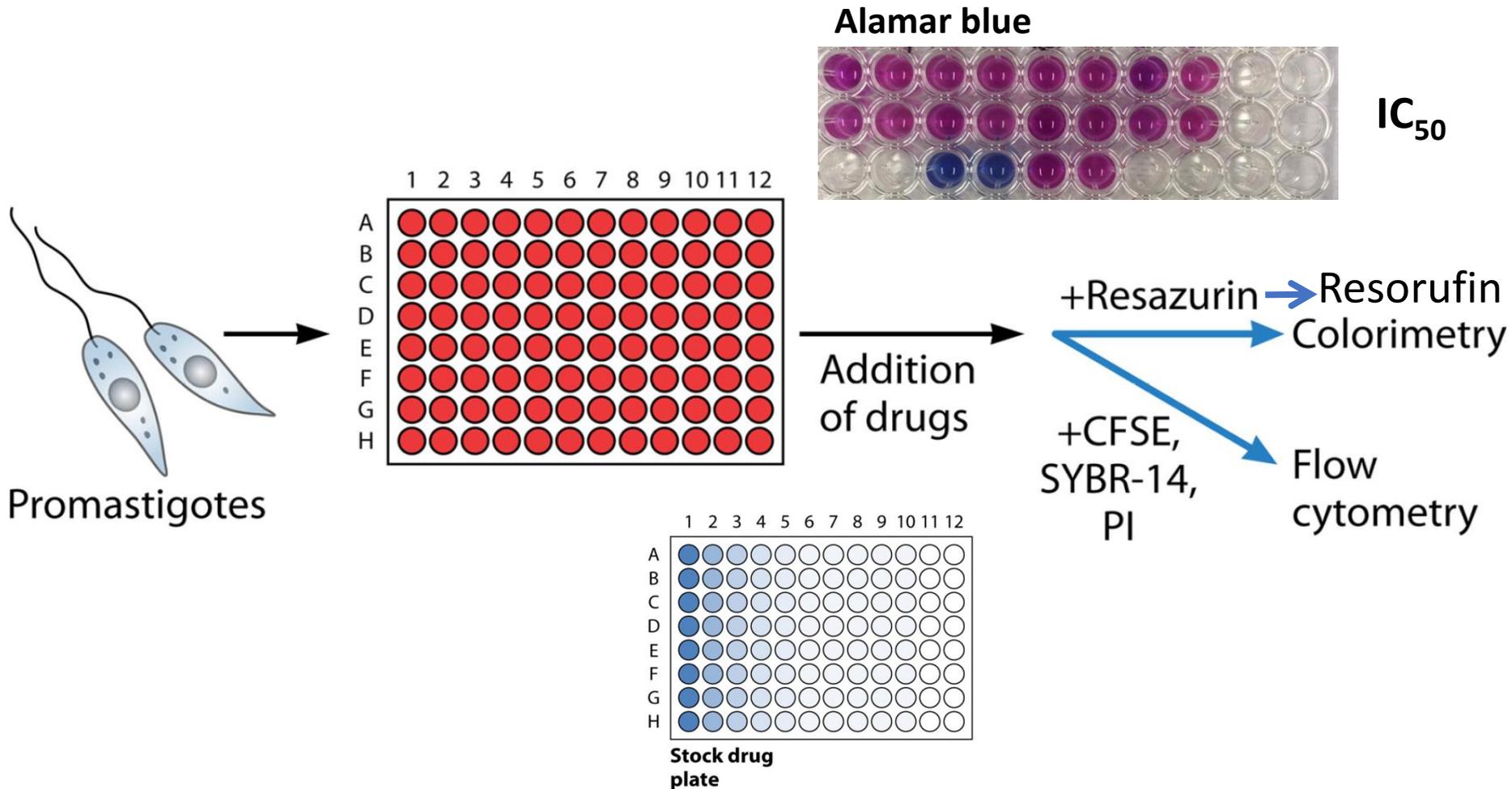


Test di suscettibilità ai farmaci, *Plasmodium falciparum*

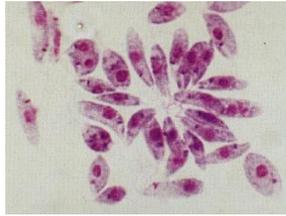


Nella pratica clinica si utilizzano dati «in vivo»: parassitemia positiva al 3° giorno o clearance ritardata del parassita come indicatore di resistenza

Test di suscettibilità ai farmaci, *Leishmania spp.*



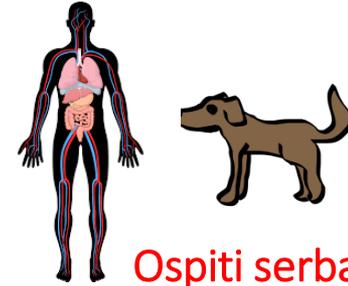
Epidemia multiannuale di leishmaniasi umana in Emilia-Romagna



Patogeno:
Leishmania

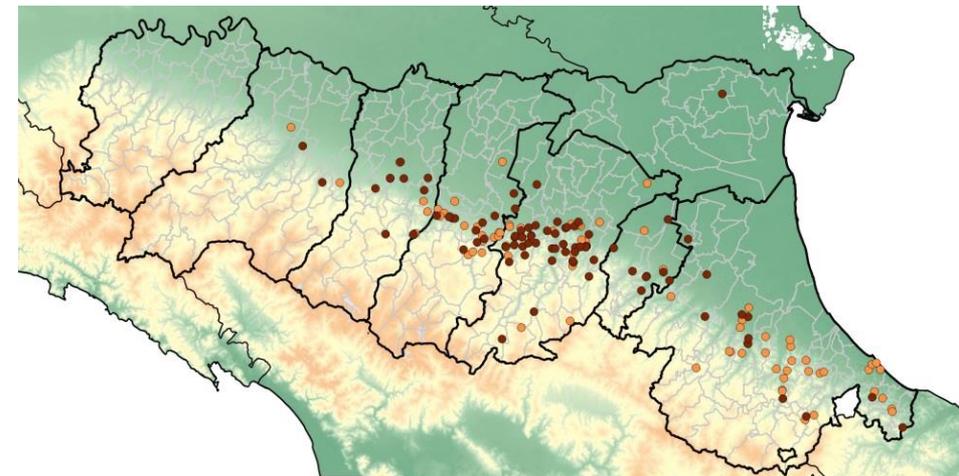
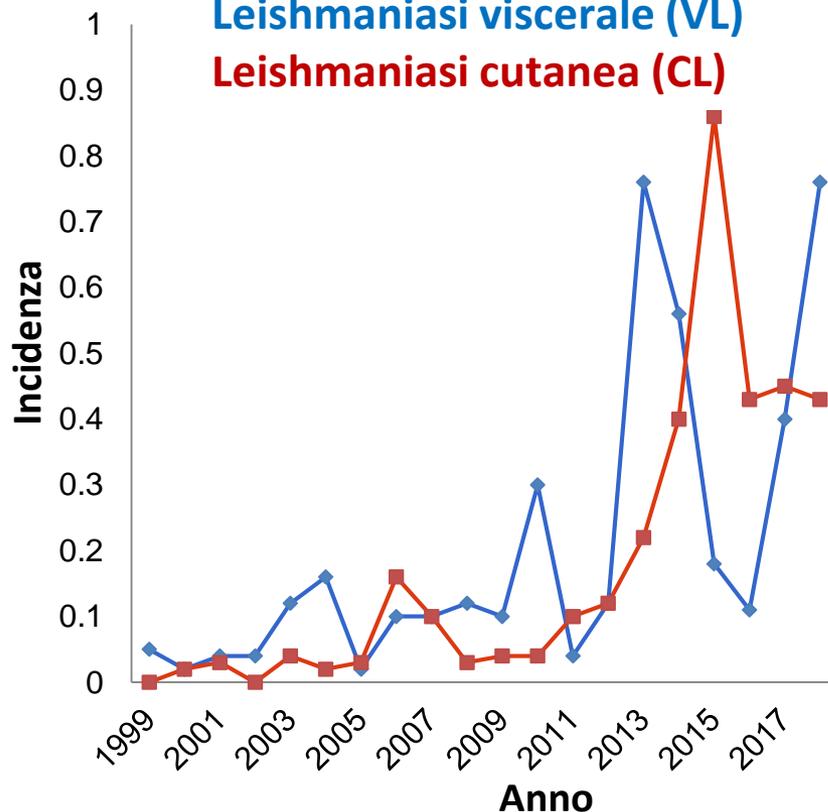


Vettore:
Flebotomi o
pappataci



Ospiti serbatoio:
Uomo, animali

Leishmaniasi viscerale (VL)
Leishmaniasi cutanea (CL)



Emilia-Romagna, 2012 - 2018

Casi umani di Leishmania

- CUTANEA
- VISCERALE

0 20 40 60 km

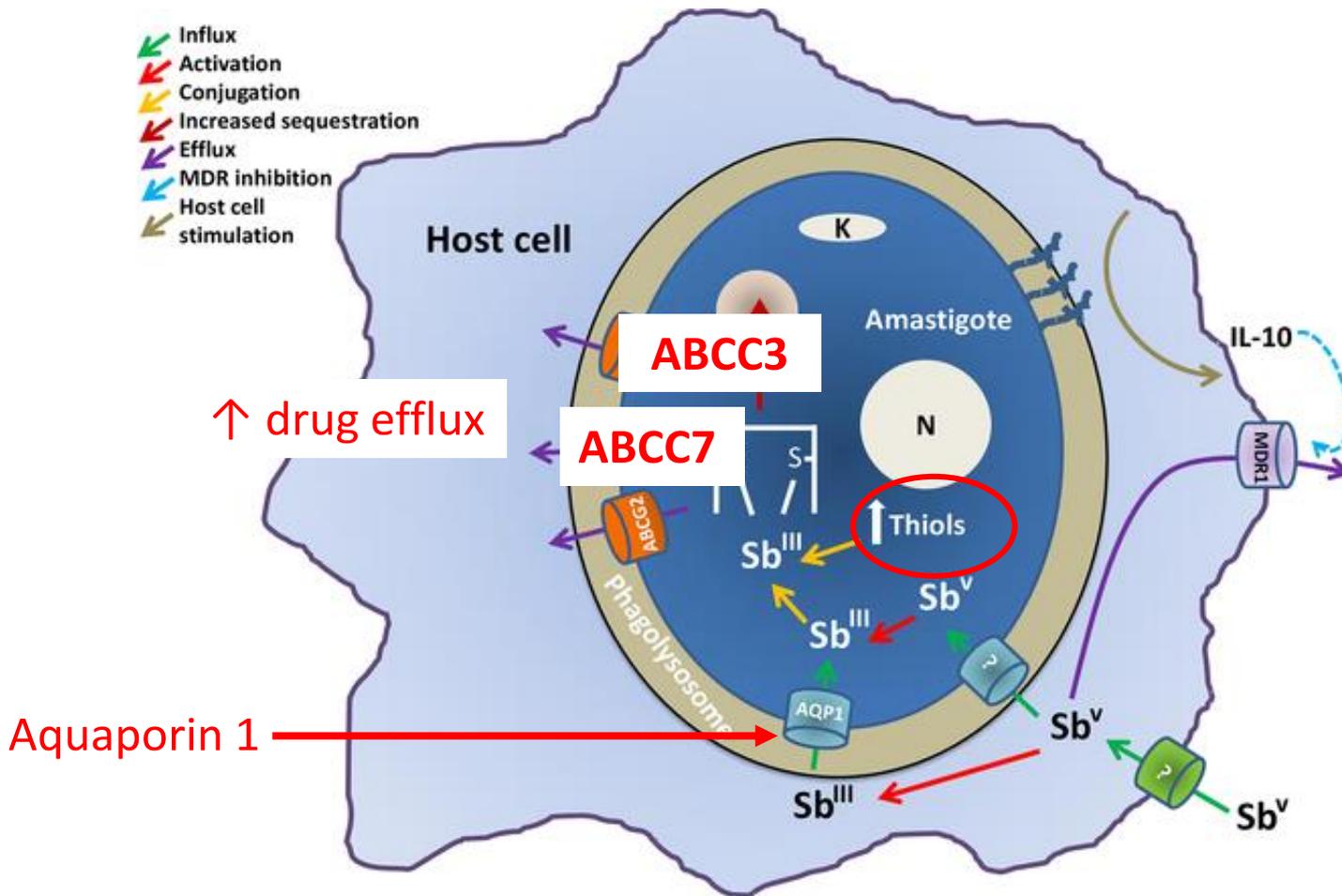




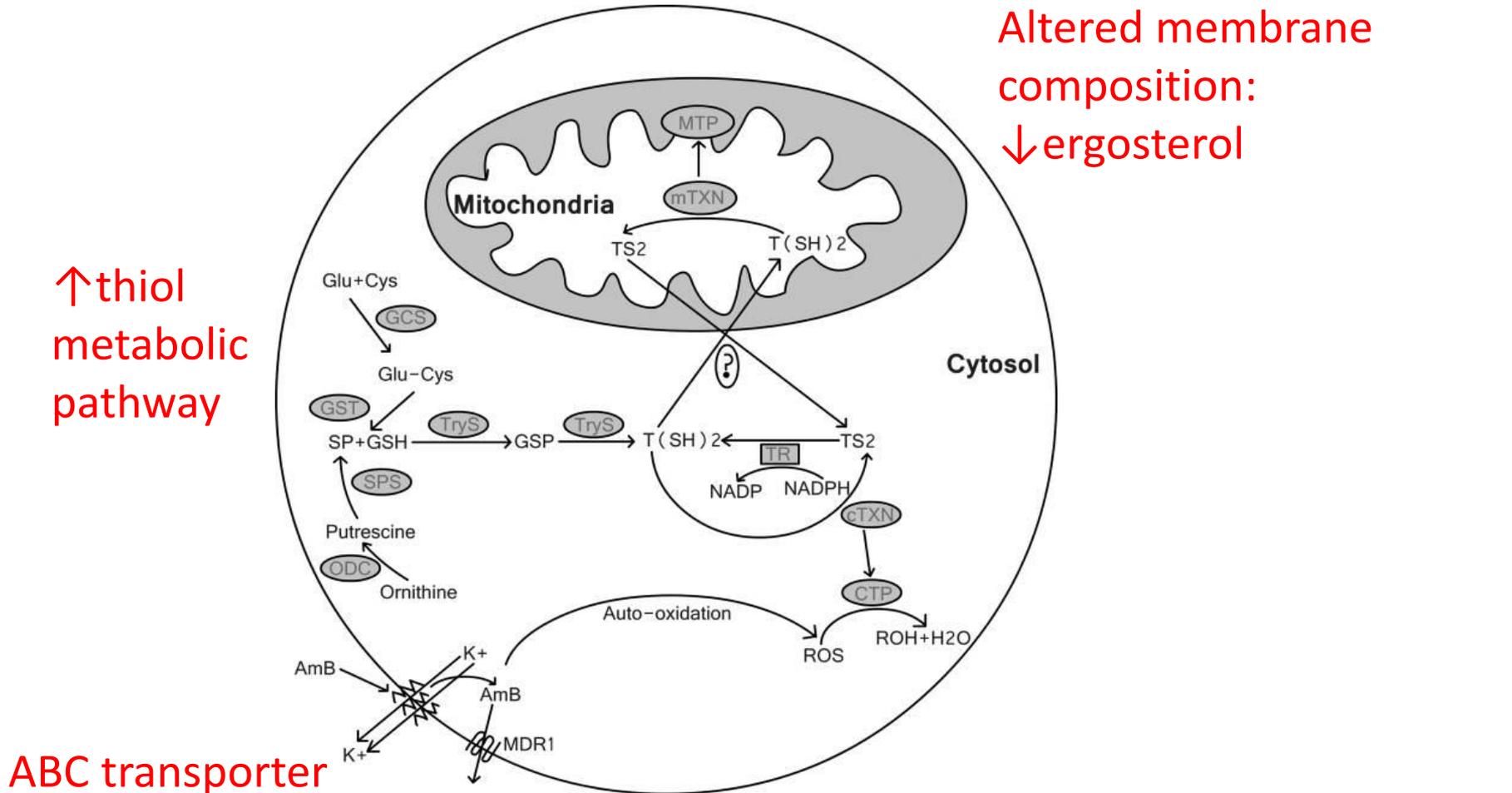
Trattamento in leishmaniasi viscerale

- Amfotericina B liposomiale (AmBisome®)
- Miltefosina (Impavido®)
- Antimoniali pentavalenti (Glucantim®)
- Pentamidina isetionato (Pentacarinat®)
- Paromomicina topica al 15%

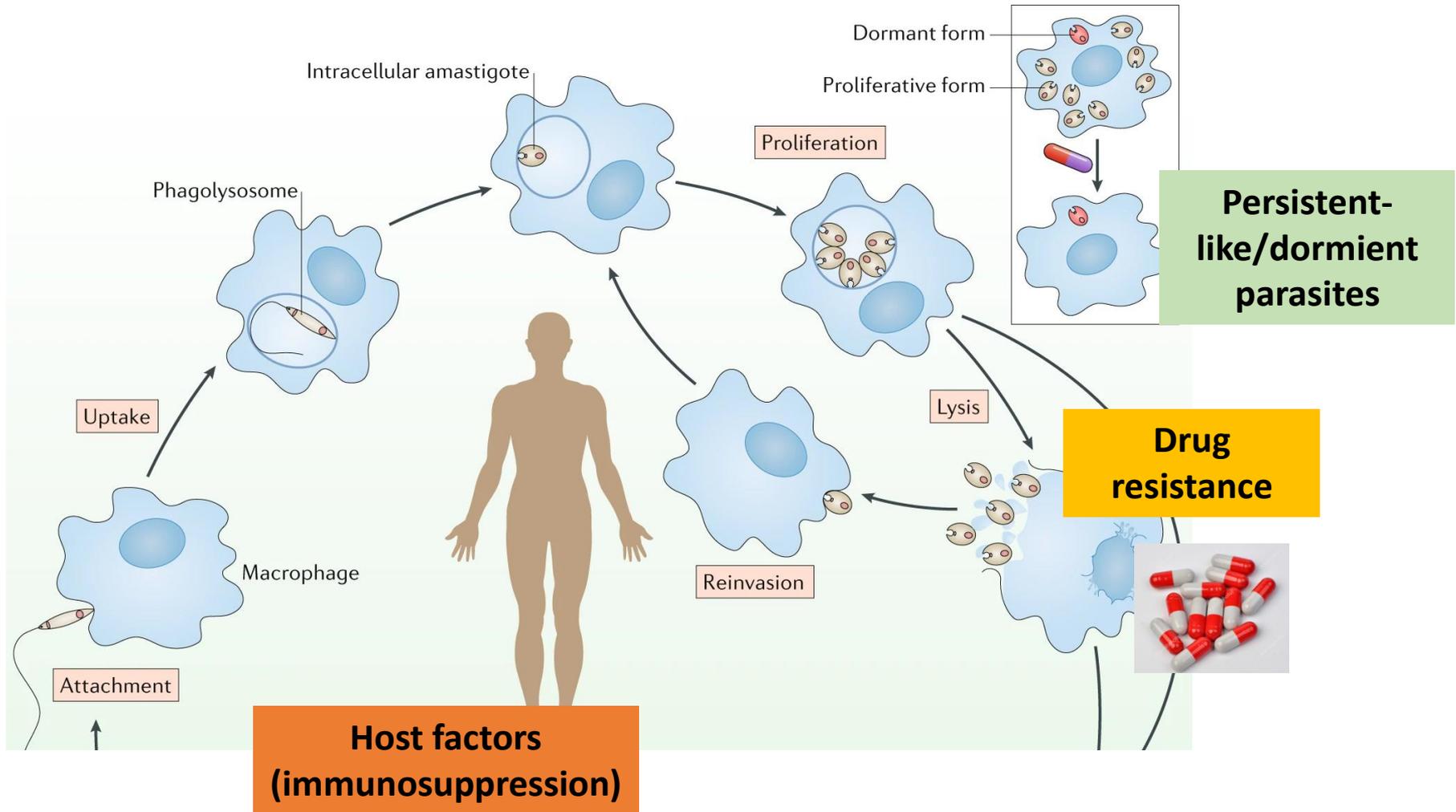
Meccanismi di resistenza di *L. donovani* ad antimoniali



Meccanismi di resistenza di *L.donovani*-complex ad Amfotericina B



Fallimento terapeutico in leishmaniasi



Treatment failure in leishmaniasis

Paziente -1

HIV+

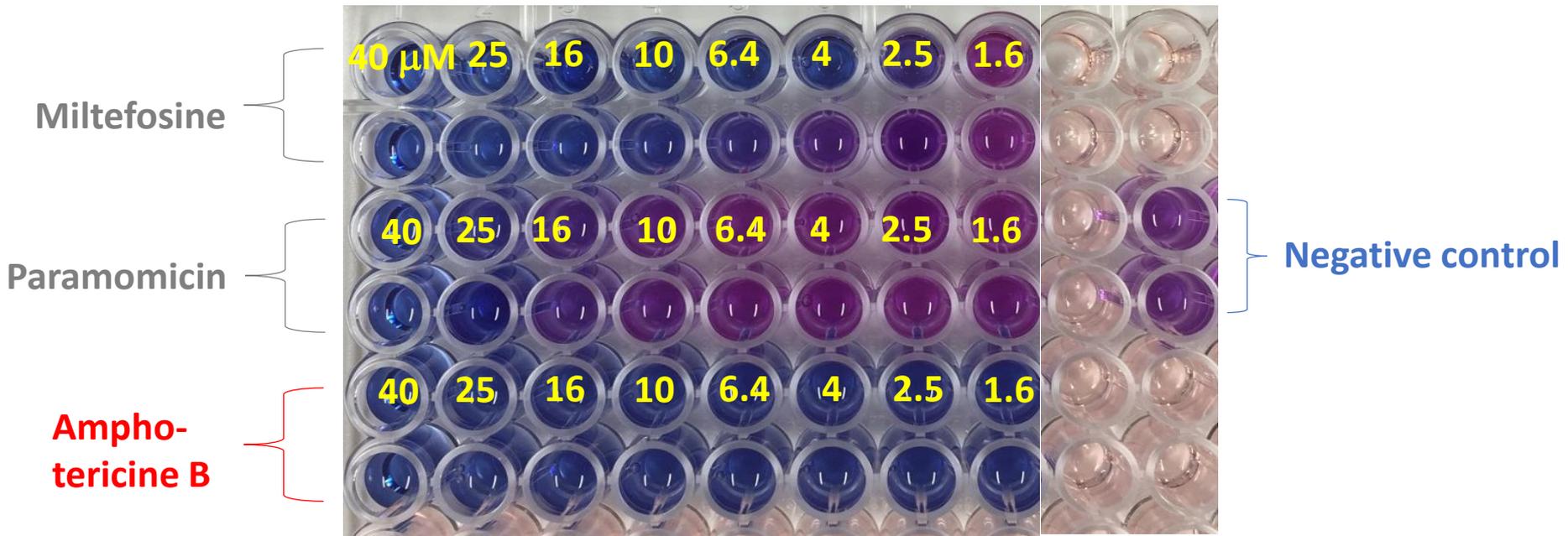
M, 50 anni

Leishmaniasis viscerale e cutanea
disseminata da *L.infantum*

Resistente ad Ambisome

ALAMAR BLUE test

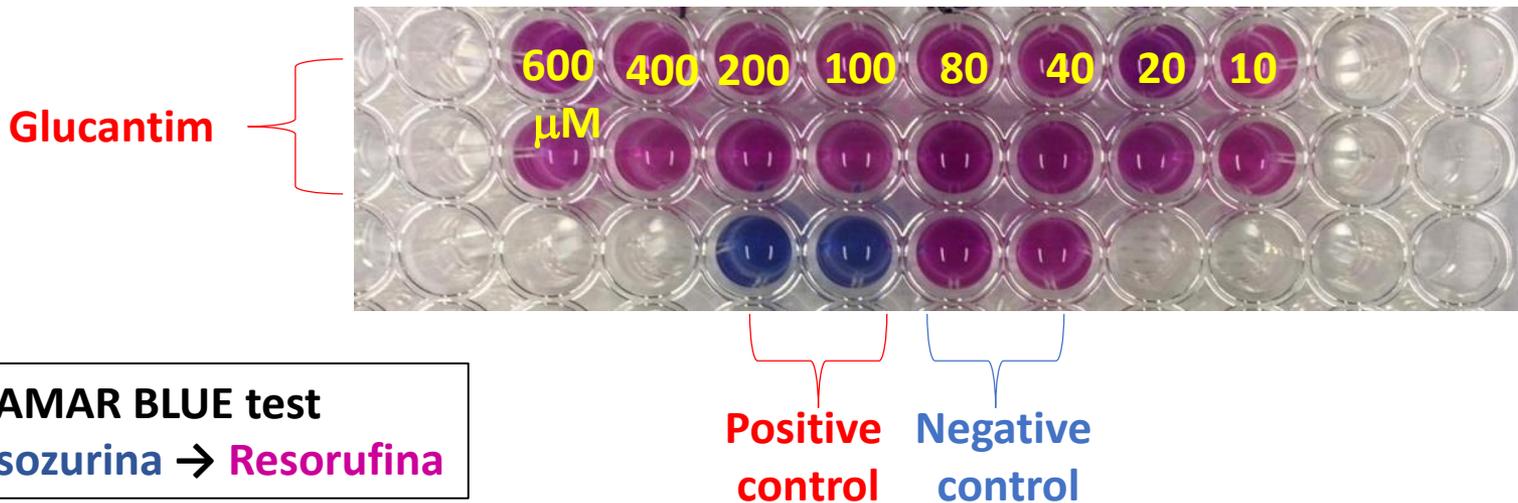
Resozurina → Resorufina



Treatment failure in leishmaniasis

Paziente -2

- M, 61 anni
- HIV negativo
- Leishmaniasis cutanea da *L.infantum*, polso sin
- Resistente a trattamento intralesione con Glucantim (antimoniali)



Conclusioni

- Situazione reale delle resistenze ai farmaci antiprotozoari poco chiara
- Test di suscettibilità ai farmaci in vitro complessi → spesso resistenza ai farmaci è identificata clinicamente
- Fallimento terapeutico in infezioni da *Leishmania*: non solo resistenza intrinseca del ceppo verso un farmaco, ma importanti anche fattori legati all'ospite

Ringraziamenti

- Lab. CRREM e UO Microbiologia Bologna (Ortalli M. , Gaibani P., Rossini G., Vocale C., Re MC)
- IZSLER (Rugna G., Carra E., Santi A.)
- Regione Emilia-Romagna, Servizio Sanità Pubblica (Cagarelli R.)
- UO Dermatologia, Policlinico S.Orsola Bologna (Gaspari V., Patrizi A.)
- Malattie Infettive, Policlinico S.Orsola Bologna (Attard L., Vanino E.)
- Malattie Infettive Cosenza (Mastroianni A.)
- Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università di Urbino (Galluzzi L.)

POLICLINICO DI **SANT'ORSOLA**



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
della Lombardia e dell'Emilia Romagna



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA