

MECANISME DE REZISTENȚĂ
LA ANTIMICROBIENE A TULPINILOR
DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS:
SINTEZĂ NARATIVĂ

Dmitri IUNAC, Lucia GALBEN,
Alina FERDOHLEB, Greta BĂLAN
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).05)

Rezumat

Una din principalele cauze ale creșterii incidenței infecțiilor bacteriene soldate cu eșec terapeutic în ultimii ani la nivel mondial este utilizarea nejustificată a antimicrobienei și diseminarea factorilor de antibioerezistență. În prezent, infecțiile cu *Staphylococcus aureus* par să fie cauzate de un agent patogen multirezistent la o gamă foarte largă de antimicrobiene utilizate în practica medicală. A fost realizat un studiu de sinteză narativă, în care au fost analizate publicațiile din perioada 2012-2022 referitoare la aspectele teoretice privind mecanismele de rezistență la antimicrobiene caracteristice pentru tulpinile de *Staphylococcus aureus*, utilizând termenii „mecanisme de rezistență”, „gene de rezistență”, „*Staphylococcus aureus*” și „preparate antimicrobiene”. Căutarea inițială a generat 44 de articole, din care au fost selectate și analizate 27 de lucrări eligibile. *S. aureus* este unul dintre cei mai importanți agenți patogeni în ceea ce privește rezistența la antimicrobiene, deoarece a dezvoltat mecanisme de rezistență la aproape toate tipurile de preparate utilizate împotriva sa. Această specie poate ilustra cu ușurință evoluția adaptativă la antimicrobiene, deoarece a demonstrat o capacitate unică de a dezvolta rapid mecanisme de rezistență la fiecare antibiotic, începând cu penicilina și meticilina, până la cele mai recente, linezolid și daptomicina. Principalele mecanisme de rezistență ale *S. aureus* la antimicrobiene includ inactivarea enzimatică a antibioticului, modificarea țintei de atac, captarea antibioticului și pompele de eflux. Aceste mecanisme de rezistență la antimicrobiene sunt foarte diverse și pot fi intrinseci sau dobândite, prin urmare înțelegerea acestora poate crea noi alternative de tratament a patologiei infecțioase și poate facilita dezvoltarea de noi antimicrobiene care să contracareze eforturile microorganismelor de a deveni rezistente.

Cuvinte-cheie: *Staphylococcus aureus*, mecanisme de rezistență, antimicrobiene

Summary

Mechanisms of antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* strains: narrative synthesis

One of the causes of the increasing incidence in recent years, worldwide, of bacterial infections resulting in therapeutic failure is the unjustified use of antimicrobials and the dissemination of antibiotic resistance factors. Currently, infections, caused by *Staphylococcus aureus* appear to be caused by a pathogen multiresistant to a very wide range of antimicrobials used in medical practice. A narrative synthesis study was conducted. The analysis of publications between 2012-2022 was carried out regarding the theoretical aspects of the antimicrobial resistance mechanisms characteristic of *Staphylococcus aureus* strains, by using the terms "Resistance mechanisms", "Resistance genes", "*Staphylococcus aureus*", "Antimicrobial preparations". The initial search yielded 44 articles, from which 27 eligible papers were selected and analyzed. *S. aureus* is one of the most important pathogens

in terms of antimicrobial resistance, as it has been able to develop resistance mechanisms to almost all preparations used against it. This species can easily exemplify adaptive evolution to antimicrobials, as it has demonstrated a unique ability to rapidly respond to each new antibiotic by developing a resistance mechanism, starting with penicillin and methicillin, and ending with the newer ones, linezolid and daptomycin. The main mechanisms of *S. aureus* resistance to antimicrobials are enzymatic inactivation of the antibiotic, modification of the attack target, antibiotic uptake and efflux pumps. Antimicrobial resistance mechanisms are very diverse and can be intrinsic or acquired, therefore understanding them can create new treatment alternatives for infectious pathology and facilitate the development of new antimicrobials that will counteract the attempts of microorganisms to become resistant.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, resistance mechanisms, antimicrobials

Резюме

Механизмы антимикробной резистентности штаммов золотистого стафилококка: описательный обзор

Одной из основных причин роста числа случаев бактериальных инфекций, приводящими к неэффективности терапии в последние годы во всем мире является необоснованное применение противомикробных препаратов и распространение факторов устойчивости к антибиотикам. В настоящее время инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, по-видимому, вызываются возбудителем, полирезистентным к весьма широкому спектру антимикробных препаратов, применяемых в медицинской практике. Проведено исследование описательного синтеза, в котором были проанализированы публикации за период 2012-2022 гг. по теоретическим аспектам механизмов антимикробной резистентности, характерных для штаммов золотистого стафилококка, с использованием ключевых слов «механизмы резистентности», «гены резистентности», «золотистый стафилококк», «противомикробные препараты». Первоначальный поиск дал 44 статьи, из которых было отобрано и проанализировано 27 статей, соответствующих критериям отбора. *S. aureus* является одним из наиболее важных патогенов с точки зрения устойчивости к противомикробным препаратам, поскольку он способен развивать механизмы устойчивости практически ко всем применяемым антибиотикам. Этот вид может служить примером адаптивной эволюции к противомикробным препаратам, поскольку он продемонстрировал уникальную способность быстро реагировать на каждый новый антибиотик, развивая механизм устойчивости, начиная с пеницилина и метицилина и заканчивая

более новыми препаратами, такими как линезолид и даптомицин. Основными механизмами устойчивости *S. aureus* к противомикробным препаратам являются ферментативная инактивация антибиотика, модификация мишени атаки, поглощение антибиотика и откачивающие насосы. Механизмы устойчивости к противомикробным препаратам очень разнообразны и могут быть внутренними или приобретенными, поэтому их понимание может способствовать созданию новых вариантов лечения инфекционной патологии и содействовать разработке новых противомикробных препаратов, способных противодействовать усилиям микроорганизмов стать устойчивыми.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, механизмы резистентности, противомикробные препараты

Introducere

Staphylococcus aureus este un microorganism gram-pozitiv care reprezintă unul dintre principalii colonizatori ai organismului uman. În anumite circumstanțe, tulpina colonizatoare poate deveni un agent patogen, producând infecții localizate sau generalizate. În tratamentul infecțiilor provocate de *S. aureus*, de-a lungul timpului, au fost utilizate antimicrobiene din diverse categorii, ceea ce a condus la dezvoltarea rezistenței tulpinilor la acestea [7]. Microorganismele dezvoltă mutații în ADN-ul sau ARN-ul cromozomial pentru a supraviețui ca specie, dobândind astfel rezistență la antimicrobiene. Unul dintre exemple este rezistența la meticilină a tulpinilor de *S. aureus* (MRSA) [6]. Rezistența la meticilină a *S. aureus* a fost foarte frecvent înregistrată în ultimii ani, în special la tulpinile izolate din infecții asociate asistenței medicale. Evoluția rezistenței *S. aureus* a condus la apariția tulpinilor cu rezistență multiplă la preparatele antimicrobiene. Tulpinile MRSA s-au dovedit a fi rezistente nu doar la meticilină, ci și la alte antimicrobiene, precum macrolide, tetraciclone și cloramfenicol [6, 21]. O amenințare majoră la nivel global a devenit rezistența la vancomicină a tulpinilor de *S. aureus*, iar rezistența multiplă la preparatele antimicrobiene a sporit rata de morbiditate și mortalitate în cazul infecțiilor. Supraviețuirea microorganismelor a crescut datorită dezvoltării treptate a rezistenței extinse la diferite clase de antimicrobiene. Există câteva antimicrobiene în curs de dezvoltare, cum ar fi Dalbavancina, Oritavancina, Tigeciclina, care reprezintă tratamente de perspectivă, cu potențial de reducere a rezistenței MRSA invaziv [1, 20, 21].

Actualmente sunt raportate rate alarmante de rezistență la nivel global, iar tendințele în creștere sunt un element îngrijorător pentru următorii ani. Până la începutul secolului, problema rezistenței la antimicrobiene era aproape exclusiv limitată la instituțiile medicale, însă această problemă se extinde tot mai

mult și în cazul pacienților cu infecții dobândite în comunitate [3]. Prin urmare, este esențial să înțelegem mecanismele de rezistență și să identificăm factorii de mediu care favorizează diseminarea acestora.

Scopul acestei lucrări constă în elucidarea datelor existente privind mecanismele de rezistență la antimicrobiene ale tulpinilor de *Staphylococcus aureus* în vederea indicării tratamentelor antimicrobiene eficiente și de înaltă calitate.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu de sinteză narativă a literaturii disponibile, în cadrul căruia s-a efectuat analiza publicațiilor între anii 2012-2022 referitor la aspectele teoretice privind mecanismele de rezistență la antimicrobiene specifice tulpinilor de *Staphylococcus aureus*, prin utilizarea cuvintelor-cheie „mecanisme de rezistență”, „gene de rezistență”, „*Staphylococcus aureus*” și „preparate antimicrobiene”. Căutarea inițială a generat 96 de articole, din care au fost selectate cele în acces deschis și cu text integral, reducând astfel numărul la 44 de articole. După excluderea înregistrărilor care nu erau relevante pentru studiu și revizuirea rezumatelor, au rămas 27 de lucrări eligibile care au abordat mecanismele de rezistență la antimicrobiene ale tulpinilor de *Staphylococcus aureus*. Au fost analizate mecanismele de rezistență pentru diverse grupe de preparate antistafilococice, inclusiv peniciline, cefalosporine, carbapeneme, aminoglicozide, glicopeptide, macrolide, tetraciclone, oxazolidone, amfenicoli și ansamicine. Nu au fost impuse restricții legate de limbă, dar au fost prioritizate articolele publicate în limba engleză și apărute după anul 2012.

Rezultate și discuții

Staphylococcus aureus este unul dintre cei mai importanți agenți patogeni în ceea ce privește rezistența la antimicrobiene, deoarece a reușit să dezvolte mecanisme de rezistență la aproape toate preparatele utilizate împotriva sa. Începând cu anii 1940, când a fost descrisă pentru prima dată rezistența la penicilină, *S. aureus* a dobândit în mod constant noi mecanisme de rezistență, care i-au permis să devină rezistent la β -lactame, tetraciclone, aminoglicozide, fluorchinolone, clindamicină, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicină, daptomicină și linezolid, toate fiind rezumate în tabelul 1. Potrivit unor studii, în anul 2015, tulpinile de *S. aureus* rezistente la meticilină au fost responsabile pentru aproximativ 148.000 de infecții și circa 7.000 de decese din țările Uniunii Europene [3, 7]. Rezistența inițială a *S. aureus* la β -lactame a apărut prin producerea de β -lactamaze. Ținta de atac a antibioticelor

β -lactame este fragmentul de transpeptidază din proteina de legare a penicilinei (PBP)-2. β -lactamele acționează ca analogi structurali ai D-Ala4-D-Ala5 și se leagă de un rest de serină din situsul activ al transpeptidazei. Ele formează un intermediar stabil (peniciloil-O-serina) la locul activ al enzimei, care este hidrolizat într-un interval de până la 4 ore, timp în care transpeptidaza nu poate continua sinteza peptidoglicanilor. Serin β -lactamazele *S. aureus* se leagă de β -lactame și formează același intermediar ca cel format între β -lactame și transpeptidază, însă acest intermediar este rapid hidrolizat, regenerând serin β -lactamazele și eliberând acid peniciloic, un produs de degradare inactiv cu un inel β -lactamic rupt. Gena care codifică β -lactamaza este localizată pe un traspozon, care poate fi găsit fie într-o plasmidă, fie încorporat în genomul *S. aureus* [4, 7, 23].

la locul activ să fie inaccesibilă tuturor β -lactamelor, făcând astfel MRSA rezistent la această clasă de antimicrobiene. Singura excepție de la această regulă este noua cefalosporină de generația a V-a, ceftarolina fosamil, care a fost elaborată special pentru a depăși acest mecanism. Ceftarolina fosamil acționează prin legarea de un situs alosteric al PBP2a, inducând o modificare conformațională care deschide manșonul profund, ceea ce permite antimicrobianului să acceseze serina la locul activ, inhibând PBP2a [2, 6].

Rezistența la **vancomicină** a *S. aureus* poate fi întâlnită în două forme: *S. aureus* rezistent la vancomicină (VRSA) și *S. aureus* intermediar rezistent la vancomicină (VISA). Cu excepția câtorva cazuri, rezistența la vancomicină a apărut la tulpinile de *S. aureus* rezistente la metilicină. Este important de

Tabelul 1

Mecanisme de rezistență la antimicrobiene a S. aureus

Antimicrobiene	Mecanismul de rezistență
Peniciline	Penicilinaze, producerea de PBP2a
Cefalosporine de GI-GIV	PBP2a
Inhibitori de β -lactamaze	PBP2a
Carbapeneme	PBP2a
Tetraciline	Metilarea ribozomală a situsului de legare, pompe de eflux
Tigeciline	Pompe de eflux
Macrolide și clindamicină	Metilarea ribozomală a situsului de legare, pompe de eflux
Fluorchinolone	Mutații în topoizomeraza IV și ADN girază, pompe de eflux
Rifampicină	Mutații în gena ARN polimerazei
TMP/SMX	Mutații în DHPS și DHFR
Aminoglicozide	Enzime de degradare a aminoglicozidelor
Daptomicină	Repulsie electrostatică prin creșterea sarcinii suprafeței celulei
Vancomicină	VRSA: operonul vanA, care permite tulpinei să modifice precursorii peptidoglicanului de la D-Ala-D-Ala la D-Ala-D-Lac; VISA: mutații ale genelor reglatoare vraSR, care cresc producerea de peptidoglican ce duce la îngroșarea peretelui celular.
Linezolid	Mutații ale ARNr-ului 23S, modificarea ARNr-ului 23S, mutații ale 50S proteinei L3 ribozomală

Notă: PBP - proteina de legare a penicilinei; TMP/SMX - trimetoprim/sulfametoxazol; DHPS - dihidropteroat sintaza; DHFR - dihidrofolat reductaza.

Dezvoltarea rezistenței la **meticilină** și, ulterior, la toate β -lactamele, la tulpinile de *S. aureus* a avut loc prin producerea de PBP2a, o proteină omoloagă a PBP2. PBP2a nu este sensibilă la β -lactame, deoarece serina vizată a situsului activ al PBP2a este situată într-un manșon adânc, care nu poate fi atins de antimicrobiene. Această modificare structurală este deosebit de semnificativă, deoarece face ca serina

remarcat faptul că mecanismele VISA și VRSA sunt complet diferite și, prin urmare, tulpinile VISA nu pot progresa treptat pentru a deveni VRSA [10, 11]. Cu toate acestea, în cazuri extrem de rare, atunci când tulpinile VISA dobândesc mecanisme suplimentare de rezistență, cum ar fi operonul vanA, pot deveni VRSA, dar printr-un mecanism total diferit. VRSA au dobândit operonul vanA de la enterococii

rezistenței la vancomicină (VRE) și au fost identificați pentru prima dată la pacienții cu diabet zaharat care sufereau de infecții mixte cu acești agenți patogeni. Operonul vanA permite microorganismului să modifice structura precursorilor peptidoglicanului de la D-Ala-D-Ala la D-Ala-D-Lac, care prezintă o afinitate semnificativ redusă pentru vancomicină. Acest fenomen conferă un nivel înalt de rezistență la vancomicină (CMI ≥ 32 $\mu\text{g/mL}$) [5].

În contrast, tulpinile VISA continuă să producă dipeptidul D-Ala-D-Ala, dar într-un mod diferit. Rezistența intermediară la vancomicină a *S. aureus* pare să apară prin mutații ale genelor reglatoare, cum ar fi *vraSR*, care controlează producerea de enzime cheie în biosinteza peretelui celular, ceea ce duce la reglarea acestor enzime. Tulpinile VISA cresc producerea de peptidoglican, ceea ce duce la îngroșarea peretelui celular. Cu toate acestea, peptidoglicanul din aceste tulpini este slab reticulat, rezultând dipeptide D-Ala-D-Ala care ies în exterior, pe suprafața peretelui celular și acționează ca ținte captivante pentru vancomicină. Ca rezultat, vancomicina se leagă de aceste fragmente în loc de dipeptidele D-Ala-D-Ala la nivelul membranei celulare, unde își poate exercita acțiunea. Prin urmare, tulpinile VISA blochează intrarea vancomicinei prin trei mecanisme interconectate: peretele celular mai gros împiedică intrarea antibioticului, în timp ce dipeptidele D-Ala-D-Ala de pe suprafața peretelui celular nu numai că leagă vancomicina, ci și duc la obturarea peretelui celular cu vancomicină, care inhibă și mai mult pătrunderea antimicrobianului. Într-adevăr, moleculele de vancomicină intacte au fost recuperate din pereții celulari ai tulpinilor VISA, demonstrând că antimicrobianul este sechestrat pe suprafața lor. Concentrația minimă inhibitorie (CMI) a vancomicinei pentru tulpinile de VISA este mai mare și constituie 8-16 $\mu\text{g/mL}$ [8, 9, 12].

Daptomicina este un antimicrobian cu un mecanism de acțiune unic. Este o moleculă anionică ce se leagă de calciu, formând complexe cationice care se oligomerizează pentru a forma miceli. Aceste complexe daptomicină-calciu se leagă ulterior de fosfatidilglicerolul (FG) încărcat negativ de pe membrana celulară și conduc la formarea canalelor cationice transmembranare. Ca rezultat, are loc eliminarea potasiului, ceea ce duce la depolarizarea și moartea celulei bacteriene. Afinitatea mare a daptomicinei pentru FG este esențială pentru mecanismul său de acțiune și selectivitatea sa pentru bacteriile Gram-pozitive, deoarece FG reprezintă componenta majoră a membranei citoplasmice la aceste bacterii. Cu toate acestea, daptomicina nu este eficientă și nu se utilizează în tratamentul infecțiilor pulmonare, deoarece FG reprezintă aproximativ 10% din surfactantul pulmonar, ceea ce duce la inserarea directă a daptomicinei în stratul

de surfactant (nu poate face diferența între FG găsit pe suprafața mică a bacteriilor și cel găsit în stratul vast de surfactant) [18].

Rezistența la daptomicină este mediată de mecanisme care îi modifică interacțiunea sa cu PG. Mai exact, o mutație a câștigului funcției în factorul de rezistență la peptide multiple (*mrpF*), o proteină care adaugă un rezid de lizină încărcat pozitiv la PG. Aceasta duce la o creștere a lizinelării PG și la o ulterioară majorare a încărcăturii suprafeței celulare, care respinge complexul daptomicină-calciu încărcat pozitiv și împiedică atașarea acestuia la membrana celulară. Reducerea exprimării fosfolipidelor membranare încărcate negativ, cum ar fi cardiolipina, modifică, de asemenea, sarcina membranei și conduce la rezistența la daptomicină a tulpinilor de *S. aureus* [13].

Trebuie remarcat faptul că tulpinile VISA prezintă, de asemenea, un grad de rezistență la daptomicină, deoarece pe lângă peretele celular gros, au și o sarcină pozitivă crescută. În schimb, rezistența la daptomicină, prin mutațiile *mrpF*, determină tulpinile de MRSA să devină sensibile la β -lactame. Acest lucru se datorează faptului că creșterea lizinelării PG este asociată cu o scădere a *PrsA* pe membrana celulară, o lipoproteină însoțitoare care este esențială pentru stabilitatea PBP2a. Aceasta este baza moleculară din spatele acțiunii sinergice a daptomicinei și β -lactamelor împotriva MRSA [17].

Macrolidele și clindamicina inhibă sinteza proteinelor prin legarea de ARNr 23S din subunitatea ribozomală 50S. Rezistența la macrolide apare fie prin metilarea ribozomală la locul de legare a antibioticelor, fie prin pompe de eflux, care consumă ATP pentru a elimina antibioticul din interiorul celulei. Genele metilazei ribozomale a eritromicinei (*erm*), care conferă rezistență la clindamicină, sunt predominante printre tulpinile de *S. aureus* și pot fi exprimate fie constitutiv, fie prin inducție. Deoarece clindamicina este unul dintre antibioticele electivă pentru pacienții cu infecții MRSA tratați în cadrul comunității, este esențial să se determine fenotipul de rezistență la macrolide, lincosamide și streptogramine B (MLSB) pentru a stabili dacă prescrierea clindamicinei va duce la eșec terapeutic. În timp ce tulpinile MLSB rezistente constitutiv (cMLSB) vor fi rezistente atât la eritromicină, cât și la clindamicină pe o antibiogramă, tulpinile cu rezistență inductibilă la MLSB (iMLSB) vor fi rezistente la eritromicină, dar sensibile la clindamicină, cu toate acestea, aceste tulpini pot dezvolta rezistență la clindamicină în timpul tratamentului. Testul standard utilizat pentru a detecta rezistența iMLSB este testul D, în care izolatul de *S. aureus* este cultivat pe o placă care conține un disc de eritromicină și unul de clindamicină. În cazul în care zona clară din jurul discului cu clindamicină este aplatizată din partea discului cu

eritromicină, izolatul este iMLSB și clindamicina nu trebuie utilizată [10, 22],

Linezolidul este un antibiotic din clasa oxazolidinonei, care inhibă sinteza proteinelor prin legarea la segmentul 23S ARNr al subunității ribozomale 50S și inhibă centrul peptidil transferazei ribozomale. Este utilizat pe scară largă împotriva bacteriilor Gram-pozitive rezistente, cum ar fi MRSA și VRE. A fost demonstrat că *S. aureus* dezvoltă rezistență la linezolid prin diverse mecanisme: mutații la nivelul subunității 23S a ARNr, care conferă rezistență semnificativă; modificări la nivelul subunității 23S a ARNr, necesare pentru sensibilitatea la linezolid, cum ar fi inactivarea metiltransferazei care metilează subunitatea 23S a ARNr; mutații ale proteinei ribozomale L3, care interacționează cu centrul peptidil transferazei ribozomale. [15]

Tetraciclinele sunt o altă clasă de antibiotice care vizează ribozomii, deși ținta lor este subunitatea ribozomală 30S. Rezistența la tetracicline limitează utilizarea unei clase semnificative de antibiotice, de exemplu, minociclina care este un antimicrobian cu timp de înjumătățire mare, biodisponibilitate excepțională și o bună penetrare tisulară, fiind utilizată în infecții pulmonare, cutanate și ale țesuturilor moi. În plus, ca moleculă extrem de lipofilă, minociclina poate traversa ușor bariera hemoencefalică și se poate acumula în lichidul cefalorahidian, ceea ce o face un antimicrobian ideal pentru infecțiile sistemului nervos central. Rezistența la tetracicline a tulpinilor de *S. aureus* este mediată fie de proteinele de protecție a ribozomilor, care acționează prin dislocarea tetraciclinei de pe locurile de fixare pe ribozomi, fie prin prezența pompelor de eflux. **Tigeciclina**, o versiune modificată a minociclinei, este concepută pentru a depăși aceste două mecanisme. Tigeciclina are o afinitate de 10 până la 100 de ori mai mare pentru locul de fixare pe ribozomi, iar molecula sa conține substituții voluminoase, care împiedică pompele de eflux să fixeze antibioticul. Ca rezultat, tigeciclina este un antimicrobian care poate fi utilizat împotriva tulpinilor de MRSA rezistente la tetracicline. Cu toate acestea, profilul său farmacocinetic diferă de cel al moleculei părinte, deoarece, spre deosebire de minociclina, penetrarea tigeciclinei în lichidul cefalorahidian este limitată. Trebuie menționat faptul că pentru stafilococi, în timp ce tigeciclina este mai activă împotriva tulpinilor rezistente la metilicină, minociclina rămâne mai activă decât tigeciclina împotriva tulpinilor sensibile la metilicină. În plus, rezistența la tigeciclina se poate dezvolta și prin producerea de pompe de eflux [11, 16, 19].

Aminoglicozidele sunt o altă clasă de antimicrobiene care se leagă de subunitatea ribozomală 30S. Aceste preparate posedă un efect bactericid rapid, datorită capacității lor de a induce erori în

translația ARNm. În mod normal, ribozomul bacterian poate avea o rată de eroare de 1–1000 până la 1–10.000 de aminoacizi, dar aminoglicozidele cresc rata de eroare la 1–100.000 de aminoacizi, ceea ce înseamnă că proteina conține aproximativ 3 erori. Acest efect este letal pentru celula bacteriană, mai ales când proteinele distruse sunt proteine membranare. La tulpinile de *S. aureus*, rezistența la aminoglicozide este mediată prin inactivarea enzimatică, în special prin enzime care acetilează și fosforilează aminoglicozidele [14, 25].

Rifampicina este un antimicrobian utilizat și în infecțiile cu *S. aureus*, în special datorită capacității sale de a pătrunde în țesuturi, biofilme și abcese. Aceste acționează prin inhibarea subunității β a ARN-polimerazei bacteriene. Rezistența la rifampicină apare prin mutații ale genei ARN-polimeraza, *rpoB*, care conduc la substituții de aminoacizi la situsul de fixare a rifampicinei de ARN-polimeraza [7, 24].

De asemenea, *S. aureus* manifestă rezistență la trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) și fluorchinolone, alte două clase de antimicrobiene care inhibă sinteza ADN-ului prin mecanisme diferite. Combinația de TMP-SMX inhibă dihidropteroat sintaza (DHPS) și dihidrofolat reductaza (DHFR), enzime indispensabile pentru sinteza folatului, necesar pentru sinteza ADN-ului. Rezistența *S. aureus* la TMP-SMX rezultă din producerea de enzime DHPS și DHFR ce conțin substituții de aminoacizi care le conferă rezistență la combinația de antibiotice. Pe de altă parte, fluorchinolonele inhibă acțiunea ADN-girazei și topoizomerazei IV, două enzime esențiale responsabile de reglarea supraînfășurării ADN-ului în timpul replicării. Inhibarea acestor enzime duce la rupturi ale ADN-ului, din cauza acumulării de stres mecanic din supraînfășurare, rezultând moartea celulelor. La *S. aureus*, rezistența la fluorchinolone este fie mediată prin pompe de eflux, fie prin substituții mutaționale de aminoacizi în situsul țintă de la nivelul topoizomerazei IV și ADN-girazei. Deoarece stafilococii sunt sensibili la fluorchinolone, dezvoltarea rezistenței la această categorie de preparate necesită mutații în ambele enzime [26].

Concluzii

1. Bacteria *Staphylococcus aureus* poate exemplifica mai bine decât orice alt agent patogen uman evoluția adaptativă la antimicrobiene, deoarece a demonstrat o capacitate unică de a răspunde rapid la fiecare antibiotic nou prin dezvoltarea unui mecanism de rezistență, începând cu penicilina și meticilina și ajungând la cele mai recente, precum linezolid și daptomicina.

2. Principalele mecanisme de rezistență a *S. aureus* la antimicrobiene constau în inactivarea en-

zimatică a antibioticului, modificarea țintei de atac, captarea antibioticului și pompele de eflux.

3. Înțelegerea detaliată a elementelor de bază ale mecanismelor de rezistență la antimicrobiene permite clinicienilor să aleagă tratamentul antimicrobian adecvat în cazurile de infecții cauzate de *Staphylococcus aureus*.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

Declarația de finanțare. Articolul a fost elaborat în cadrul proiectului multinațional „Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters (PhageLand)”, cifrul 22.80013.8007.1M.

Bibliografie

- Balan G., Covantev S., Cazacu-Stratu A. et al. Frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in healthcare associated infections in the Republic of Moldova. In: *Romanian Archives of Microbiology and Immunology*. 2017, pp. 79-84.
- Banerjee T., Anupurba S. Colonization with vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains containing the vanA resistance gene in a tertiary-care center in North India. In: *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50, pp. 1730–1732.
- Cassini A., Diaz Högberg L., Plachouras D. et al. Attributable deaths and disability adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modeling analysis. In: *Lancet Infect. Dis.* 2019.
- Chambers H., Deleo F. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. In: *Nat. Rev. Microbiol.* 2009, 7, pp. 629–641.
- Courvalin P. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. In: *Clin Infect Dis.* 2006, 42 (Suppl 1), pp. S25–S34.
- Craft K., Elly M., Nguyen J., Berg L. et al. Townsend Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. In: *The Royal Society of Chemistry*, 2019.
- Foster T. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. In: *FEMS Microbiol. Rev.* 2017, pp. 430–449.
- Foster T. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects In: *FEMS Microbiology Reviews*, Vol. 41, Issue 3, 2017, pp. 430–449.
- Gardete S., Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. In: *J. Clin. Investig.* 2014, 124, pp. 2836–2840.
- Gardiner B., Grayson M., Wood G. Inducible resistance to clindamycin in *Staphylococcus aureus*: Validation of Vitek-2 against CLSI D-test. In: *Pathology*. 2013, 45, pp. 181–184.
- Garrido-Mesa N., Zarzuelo A., Gálvez J. Minocycline: Far beyond an antibiotic. In: *Br. J. Pharmacol.* 2013, 169, pp. 337–352.
- Hiramatsu K., Kayayama Y., Matsuo M. et al. Vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. In: *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2014, 2, pp. 213–224.
- Jiang J., Bhuiyan M., Shen H. et al. Antibiotic resistance and host immune evasion in *Staphylococcus aureus* mediated by a metabolic adaptation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019, 116, pp. 3722–3727.
- Kelman Chandrakanth R., Raju S., Patil S. Aminoglycoside-resistance mechanisms in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. In: *Curr. Microbiol.* 2008, 56, pp. 558–562.
- Long K., Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, pp. 603–612.
- McAleese F., Petersen P., Ruzin A. et al. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, pp. 1865–1871.
- McGuinness W., Malachowa N., Deleo F. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. In: *Yale J Biol Med.* 2017, 90(2), pp. 269–281.
- Miller W., Bayer A., Arias C. Mechanism of action and resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus* and enterococci. In: *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016, p. 6.
- Nazarian, S.; Akhondi, H. Minocycline; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.
- Prisacari V., Buga D., Berdeu I. Aspecte epidemiologice în ulcerile trofice cu *Staphylococcus* metilicilino-rezistent. În: *One Health & Risk Management*, 2021, vol. 2(2), p. 51-57. ISSN 2587-3458.
- Prisacari V., Buga D., Berdeu I. Nosocomial infections with methicillin resistant *Staphylococcus*: epidemiologic situation at day, solutions. In: *Akademios*, 2017, nr. 4(47), pp. 72-76. ISSN 2231-0584.
- Sedaghat H., Nasr Esfahani B., Mobasherizadeh S. et al. Phenotypic and genotypic characterization of macrolide resistance among *Staphylococcus aureus* isolates in Isfahan, Iran. In: *J. Microbiol.* 2017, 9, pp. 264–270.
- Tsioudras S., Gold H., Sakoulas G. et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. In: *Lancet* 2001, 358, pp. 207–208.
- Villar M., Marimon J., Garcia-Arenzana J. et al. Epidemiological and molecular aspects of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from wounds, blood and respiratory samples. In: *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, pp. 997–1000.
- Walsh C. Antibiotics That Block Protein Synthesis. In *Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities*; ASM Press: Washington, DC, USA, 2016, pp. 114–146.
- Walsh C. Major Classes of Antibiotics and Their Modes of Action. In: *Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities*; ASM Press: Washington, DC, USA, 2016; pp. 16–32.
- Yanguang C., Sijin Y., Xiancai R. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. In: *Journal of Advanced Research*. 2020, pp. 169-176.

Dmitri Iunac, doctorand,
Disciplina de microbiologie și imunologie,
Departamentul Medicină Preventivă,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: 069932866,
e-mail: dmitri.iunac@usmf.md