Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

CRAB
Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza

Il ruolo degli animali da compagnia quali potenziali serbatoi e veicoli di diffusione di agenti batterici patogeni e commensali resistenti agli antibiotici in ottica One Health.

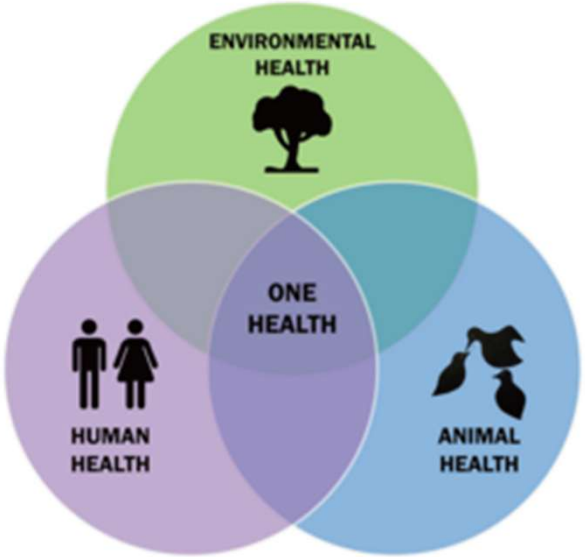
P. Alba Alderete, PhD, Ricercatrice sanitaria
National Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance, CRAB
U.O.C, D.O. Diagnostica Generale
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana "M. Aleandri"



La salute unica - One health

Un approccio integrato e unificante volto a bilanciare e ottimizzare in modo sostenibile la salute delle persone, degli animali e degli ecosistemi.

"Contributing to One World, One Health: A Strategic Framework for Reducing Risks of Infectious Diseases at the Animal-Human-Ecosystems Interface" (OMS, WOAH, FAO; 2023)



Lo scopo è generare evidenze scientifiche utili per orientare politiche di sanità pubblica, programmi di stewardship antibiotica e strategie di prevenzione e controllo della diffusione della resistenza (OMS, FAO, UNEP, WOAH; 2025).

Legislazione Europea e Italiana

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

Sanità animale

Reg. (UE) 2016/429 - Animal Health Law → Prevenzione e controllo delle malattie animali trasmissibili - controllo delle zoono

D.Lgs. 136/2022 → Adeguamento della normativa italiana all'Animal Health Law - Rafforzamento delle misure di prevenzione e controllo gestione del rischio e biosicurezza negli allevamenti

Strategia One Health e AMR

Piano d'Azione Europeo AMR (2017) → Strategia europea contro l'antimicrobico-resistenza (AMR) - coordinamento tra salute umana, animale e ambientale

PNCAR → Attuazione in Italia delle strategie europee contro AMR



Uso degli antimicrobici e sorveglianza

Reg. (UE) 2019/6 → Uso prudente e responsabile degli antimicrobici in medicina veterinaria - Limitazione dell'uso profilattico degli antibiotici; monitoraggio dei consumi; contrasto all'AMR

Reg. esecuzione (UE) 2022/1255 → Definizione degli antimicrobici riservati all'uomo - Divieto di utilizzo veterinario di antimicrobici critici per la medicina umana

Decisione esecuzione (UE) 2020/1729 → Monitoraggio armonizzato della resistenza antimicrobica negli animali produttori di alimenti e nei prodotti alimentari

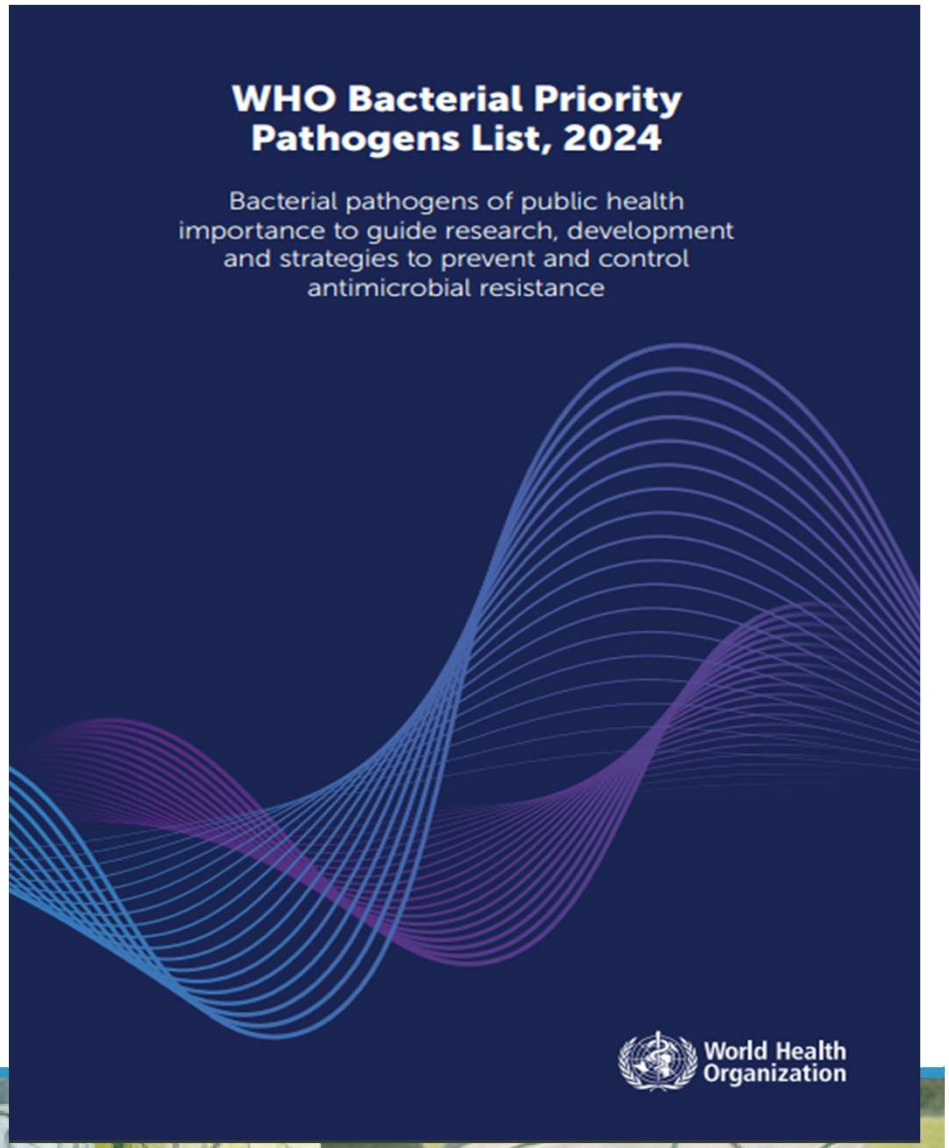
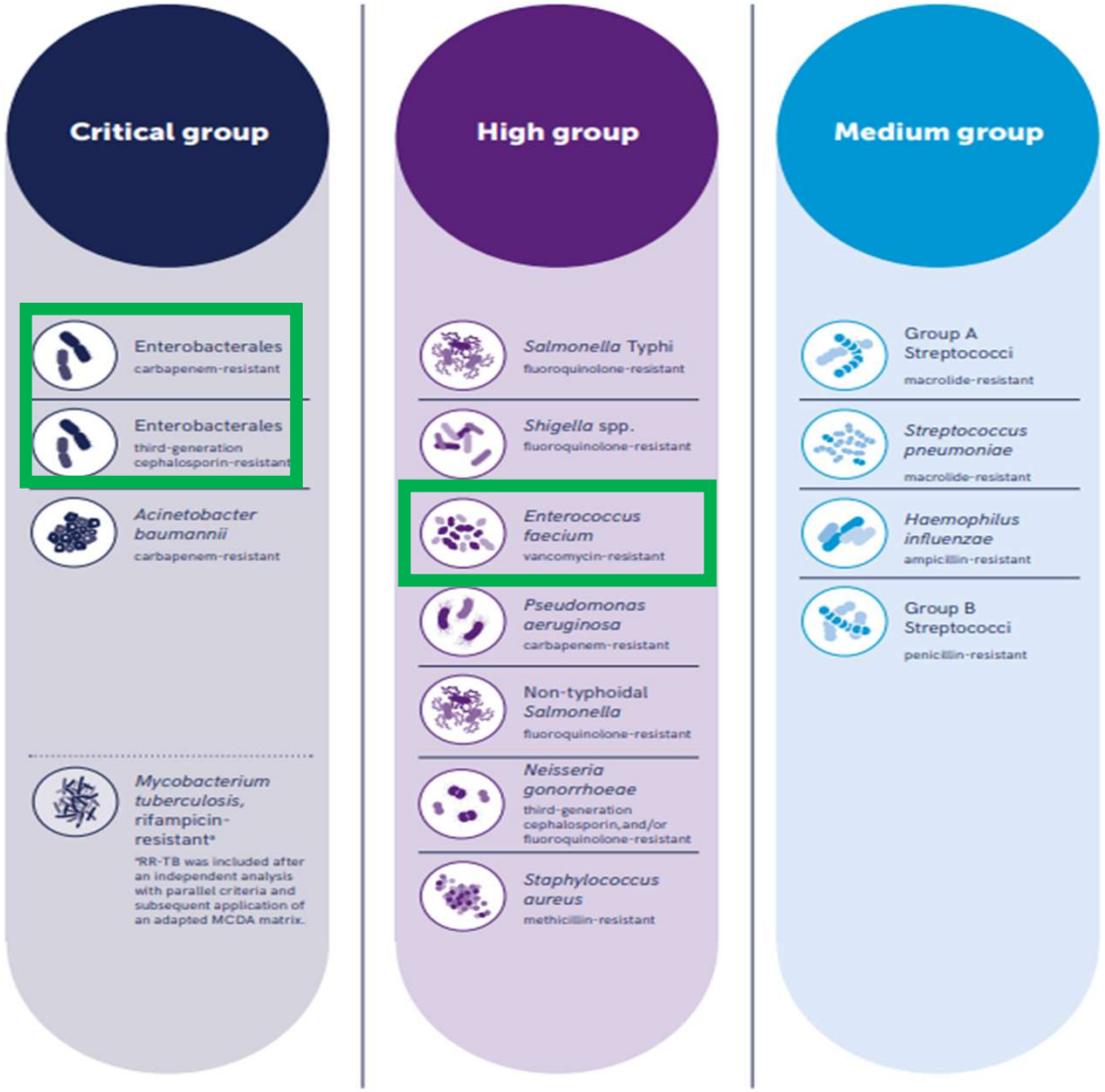


Fig 4. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024



Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana "M. Aleandri"

Caratteristiche Generali

Enterococcus faecium

Enterococcus faecium è un batterio gram-positivo, appartenente alla flora intestinale di esseri umani e animali.

Sono generalmente commensali innocui, ma possono diventare patogeni opportunistici.

Questi batteri sono resistenti a condizioni ambientali difficili, inclusi cambiamenti di pH, temperature elevate e disinfettanti, il che li rende difficili da eradicare nelle strutture sanitarie.

Possono causare infezioni ospedaliere serie, tra cui endocarditi, infezioni del tratto urinario, ferite e sepsi.

E. coli produttori ESBL

Escherichia coli produttori di ESBL sono bacilli gram negativi, anaerobio facoltativo e non sporigeno.

E. coli vive comunemente nel tratto gastrointestinale dell'uomo e degli animali a sangue caldo. Patogeni opportunisti che possono causare infezioni gravi, in particolare alle vie urinarie, sepsi e infezioni intestinali.

ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamases). Sono enzimi capaci di idrolizzare e neutralizzare antibiotici comuni come le penicilline, le cefalosporine di terza e quarta generazione e i monobattami. → si possono trasferire trami plasmidi ed altri MGE ad altre *Enterobacteriaceae* come *Klebsiella*.



Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

Situazione epidemiologica in Italia

Escherichia coli: nel 2024 la resistenza alle cefalosporine di III generazione ha raggiunto il 27,7%, indicativa dell'ampia diffusione di ceppi ESBL/AmpC; la resistenza ai carbapenemi rimane bassa (0,4-0,5%), ma desta preoccupazione per il ruolo dei carbapenemi come terapia di ultima linea.

Klebsiella pneumoniae: mantiene elevati livelli di resistenza ai carbapenemi (24,0%), oltre a marcata resistenza verso cefalosporine di III generazione (52,9%), fluorochinoloni (47,7%) e aminoglicosidi (29,9%).

Enterococcus faecium: la resistenza alla vancomicina è aumentata dal 11,1% (2015) al 34,9% (2024), confermando la crescente diffusione dei ceppi VRE, emersi come problema clinico alla fine degli anni '80.

Gli *Enterobacterales* produttori di ESBL/AmpC sono ampiamente diffusi negli animali da produzione, sebbene negli ultimi anni si osservi una riduzione della prevalenza.

Gli *E. coli* produttori di carbapenemasi (CP-*E. coli*) rimangono rari negli allevamenti europei e italiani, ma il loro riscontro in suini (aprox 6% di *E. coli* produttori di OXA-181, in 2023) e bovini rappresenta un importante segnale epidemiologico per la salute pubblica.

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana M. Alessandri

Meccanismi di Resistenza agli Antibiotici

Inattivazione enzimatica

Produzione di enzimi che degradano o modificano l'antibiotico prima che raggiunga il bersaglio.

Esempio clinico:
***E. coli* produttore di ESBL resistente a cefotaxime e ceftriaxone.**

Modifica del target

Alterazione della struttura del bersaglio con riduzione dell'affinità di legame.

Esempio clinico:
Enterococcus spp VanHAX positivi

Ridotta permeabilità

Modificazioni delle porine che limitano l'ingresso del farmaco.

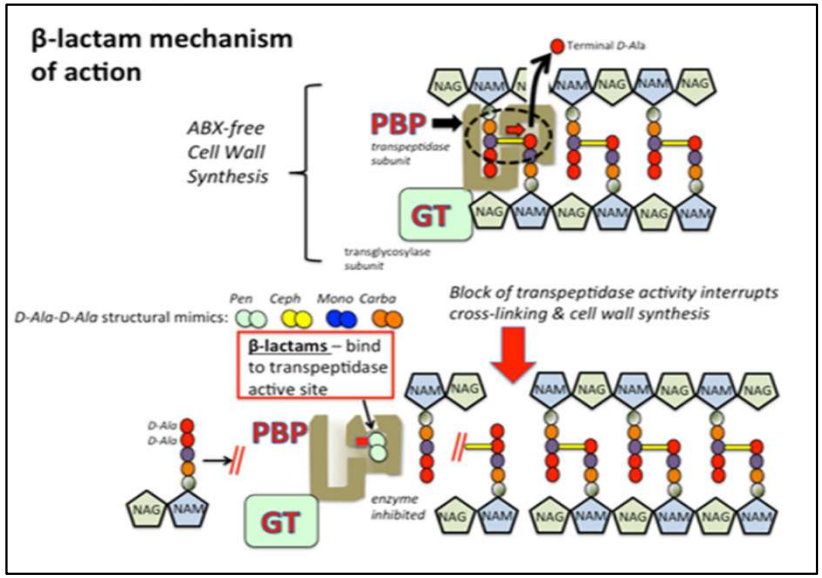
Esempio clinico:
***P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi per perdita di OprD.**

Pompe di efflusso

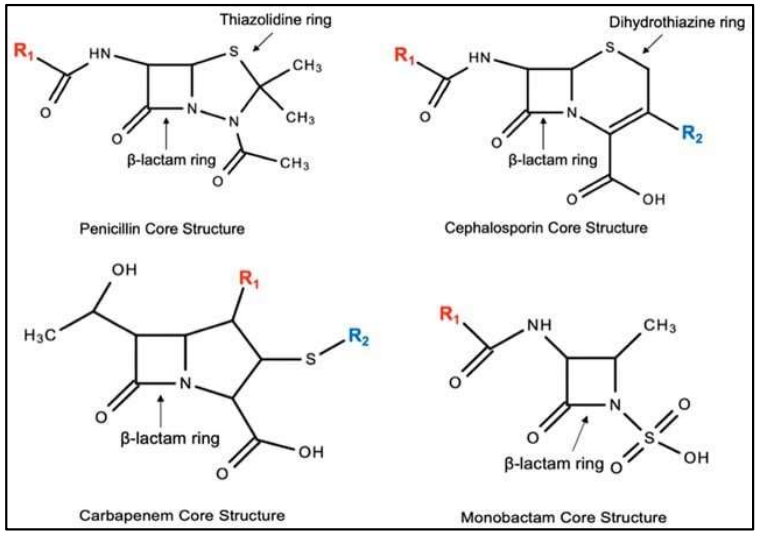
Sistemi che espellono attivamente l'antibiotico dal citoplasma.

Esempio clinico:
***P. aeruginosa* con pompe MexAB-OprM.**

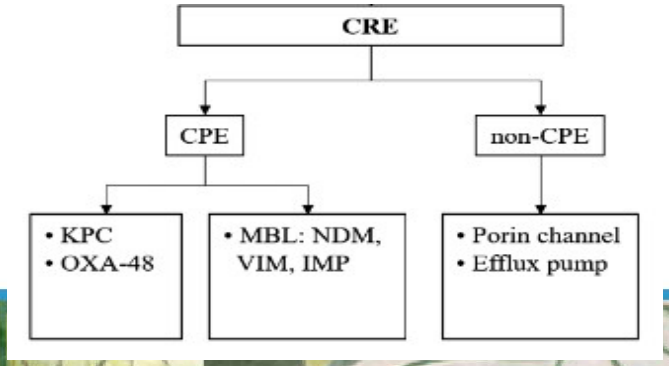
Resistenza nei confronti delle penicilline e derivati



(Zango et al. 2019)



, et al., 2019



Carbapenemases/β-lactamases

Serine-β-lactamases	Metallo-β-lactamases
Class A: **KPC, IMI, SME**, CTX-M, GES*, SHV, TEM	
	Class B: **NDM, VIM, IMP**
Class C: AmpC, ACT, CMY, DHA, FOX	
Class D: **OXA-48, OXA-181, OXA-23, OXA-40, OXA-58** OXA-1, OXA-2, OXA-9, OXA-10	

* Some variants may possess carbapenemase activity

Classe A

Idrolizzano: (amino)penicilline, cefalosporine, aztreonam (monobactam),

Varianti TEM e SHV

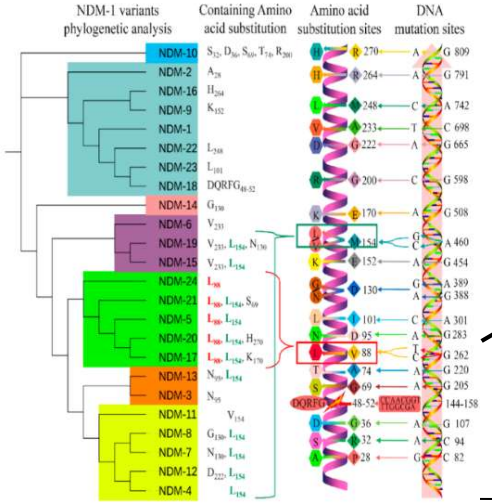
CTX-M

Carbapenemasi KPC

(e carbapenemi)

ESBL
Carbapenemasi

Classe B : Metalo-betalattamasi



Ridotta sensibilità a cefiderocol

Aumenta effetto catalitico meropenem

NDM (New Delhi Metallo-β-lattamasi)
VIM (Verona Integron-encoded MBL)
IMP (Imipenemase)

Classe C

AmpC è una beta-lattamasi, cromosomiale (costitutiva) o plasmidica (pAmpC; bla_{CMY-2}; bla_{DHA}, bla_{FOX}, bla_{ACC} e bla_{MOX})

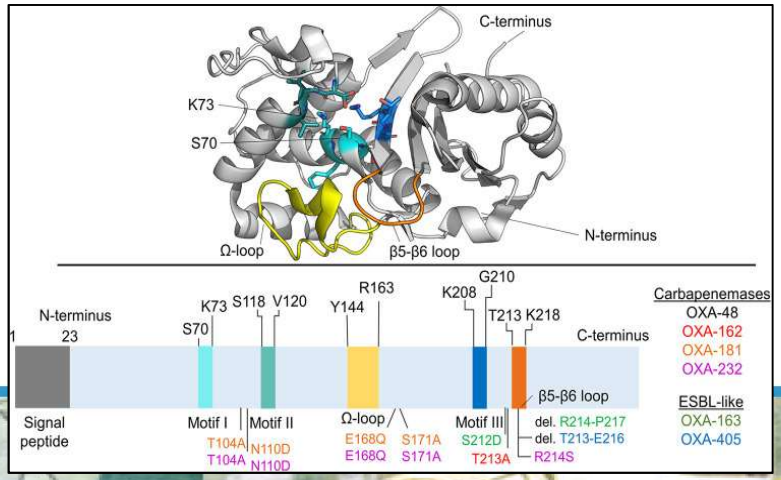
(non sono inibite dall'acido clavulanico)

Enterobacter spp., *Citrobacter* spp., e *Serratia* spp., portano un gene *ampC* inducibile (*amp*R).

Klebsiella pneumoniae o *Salmonella* spp. non presentano questo gene costitutivo.

*amp*C di *E. coli* viene espresso a bassa quantità, nei wt

Classe D



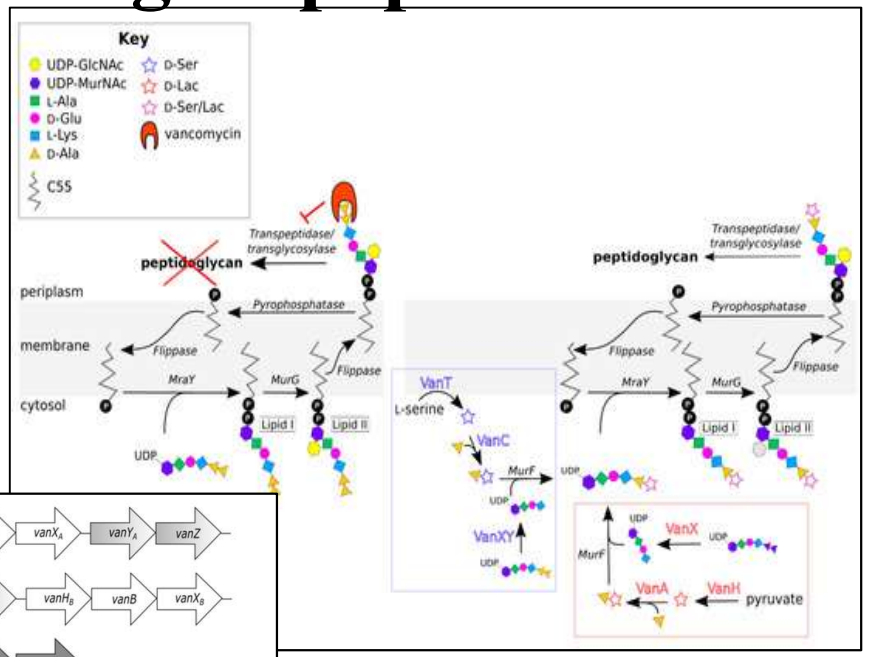
Resistenza nei confronti dei glicopeptidi

Meccanismo di resistenza

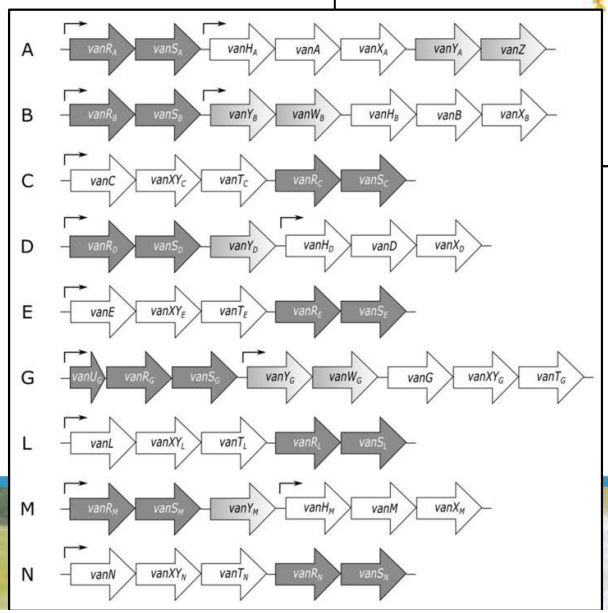
La vancomicina agisce legandosi al terminale D-Ala-D-Ala
dei precursori del peptidoglicano

Nei VRE il bersaglio viene modificato in:
D-Ala-D-Lattato (D-Ala-D-Lac)
Oppure
D-Ala-D-Serina (D-Ala-D-Ser)

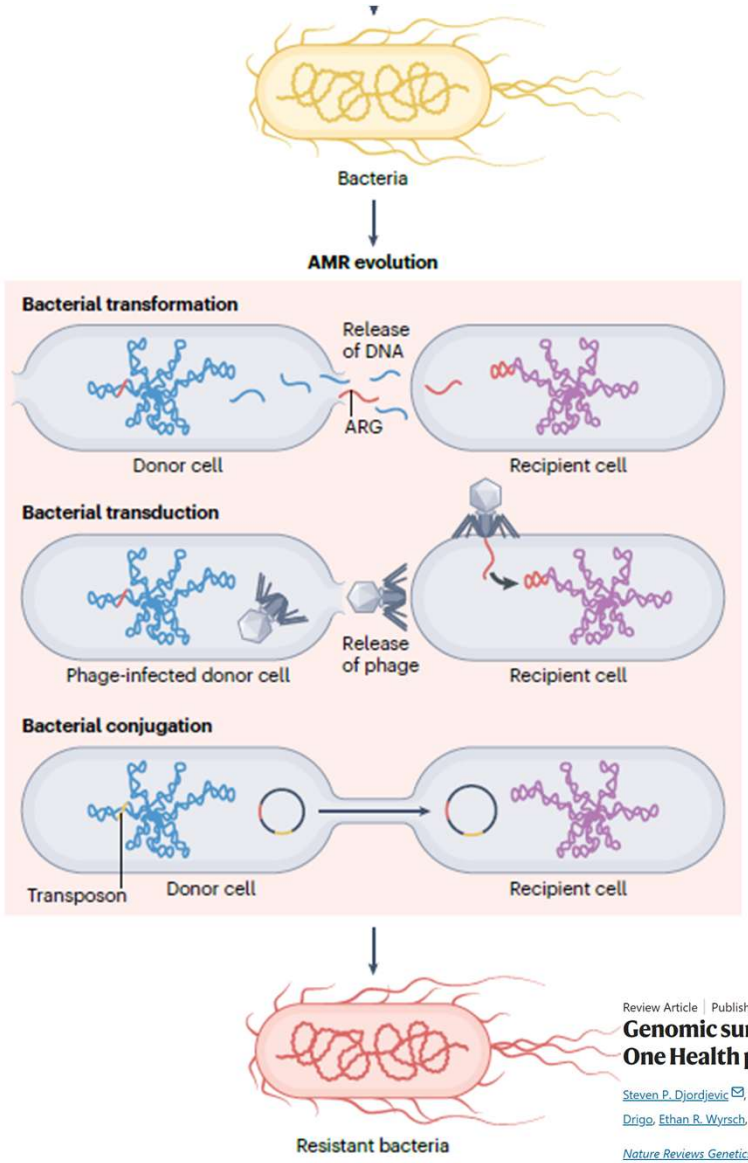
riduce l'affinità della vancomicina



(Guffey, et al., 2021).



MGE



Ruolo centrale dei MGEs

Gli elementi genetici mobili facilitano la rapida diffusione della re sistenza antimicrobica tra i batteri, accelerandone l'evoluzione.

Funzione dei plasmidi

I plasmidi trasportano geni di resistenza multipla e si trasferiscon o tra batteri tramite coniugazione, ampliando la resistenza.

Trasposoni e integroni

I trasposoni spostano geni resistenti nel genoma, mentre gli inte groniacquisiscono ed esprimono cassette geniche AMR.

Ruolo dei batteriofagi

I batteriofagi trasferiscono materiale genetico tramite trasduzione , contribuendo alla diffusione dei geni di resistenza

Review Article | Published: 25 September 2023

Genomic surveillance for antimicrobial resistance – a One Health perspective

Steven P. Djordjevic, Veronica M. Jarocki, Torsten Seemann, Max L. Cummins, Anne E. Watt, Barbara Drigo, Ethan R. Wyrsch, Cameron J. Reid, Erica Donner & Benjamin P. Howden

Nature Reviews Genetics **25**, 142–157 (2024) | Cite this article

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana M. Aleandri

Obiettivi dello studio

- ✓ L'obbiettivo del progetto è stato monitorare la presenza di microorganismi zoonotici antibioticoresistenti, in particolare *E. coli* produttori di ESBL/AmpC, *E. coli* produttori di carbapenemasi, altri *Enterobaterales* d'interesse sanitario per gli animali e l'uomo, *Enterococcus faecium* e *E. faecalis* tramite uno studio trasversale della prevalenza "all'ammissione" (Admission cross-sectional survey).

- ✓ In una seconda fase, caratterizzare gli isolati mediante sequenziamento ad alta processività (high-throughput sequencing), al fine di ottenere una panoramica dei determinanti genetici di resistenza presenti nelle popolazioni di *E. coli* ed *E. faecium* circolanti negli animali da compagnia.

- ✓ Inoltre, confrontare gli isolati di origine animale, attraverso un'analisi genomica comparativa, con isolati di origine umana provenienti da contesti ospedalieri.



Materiale e Metodi

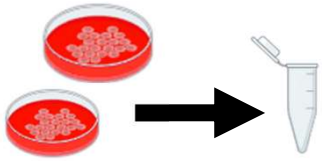
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

Tipo di Studio:
Admission cross-sectional survey
(prevalence study at intake)

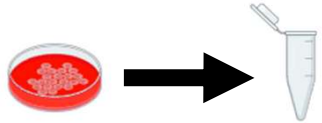


tamponi fecali:
613 di cane
211 di gatto
(2024)

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 3

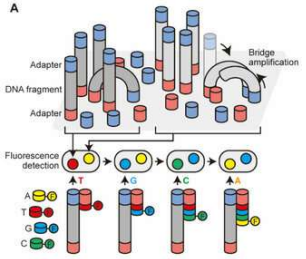


ESBL e carbapenemasi produttori

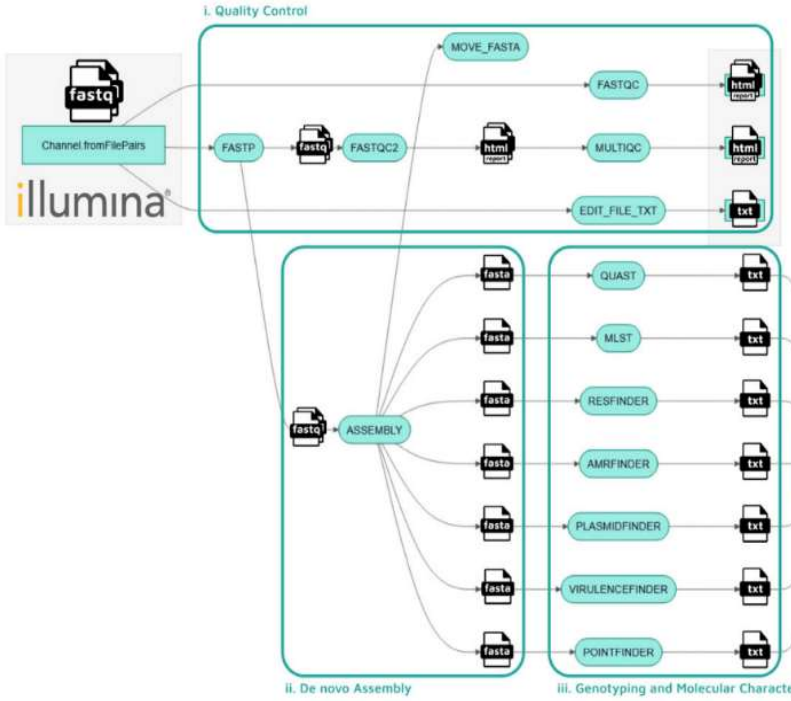


Slanetz e VRE



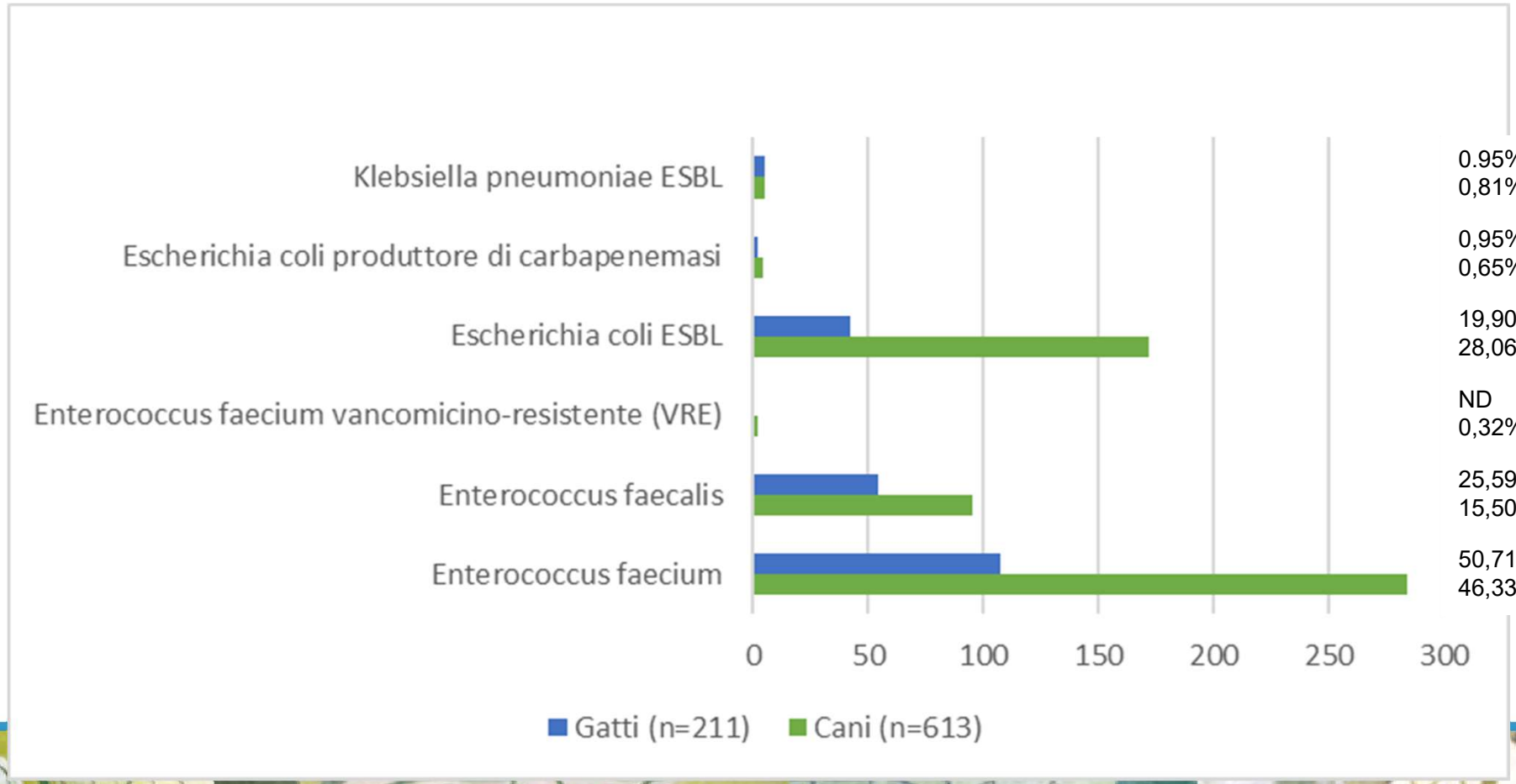


Lee JY et al,. 2023



		malato	neoplasia	sano	ND	Totale
Canile/stabulati	Cane	4		60	5	69
	Gatto			1		1
Non stabulati	Cane	88		441	16	545
	Gatto	131	1	72	6	210

Numero isolati positivi ESBL/AmpC-producing *E. coli* e *Enterococcus* spp



Presenza ESBL/AmpC-producing *E. coli* e *Enterococcus* spp

I cani residenti in canile presentavano una prevalenza di *E. coli* ESBL/AmpC 1,7 volte superiore rispetto ai cani non stabulati (χ^2 (correzione di Yates) = 9,42; p = 0,0021).

Cani non stabulati → 26%
Cani in canile → 44,3%

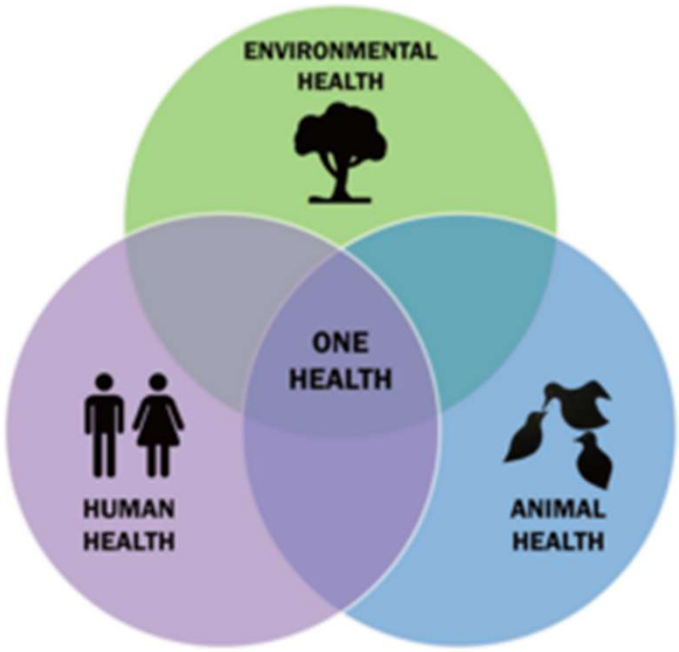


@Veljko

Per *E. faecium*, i cani residenti in canile presentavano una probabilità di colonizzazione circa doppia rispetto ai cani non stabulati (χ^2 (correzione di Yates) = 40,76; p < 0,0001).

Cani Non stabulati → 41,6%
Cani Stabulati → 82,9%

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*



Nel frame della One Health:

256 *Klebsielle pneumoniae*

50 *E. coli* produttori di NDM

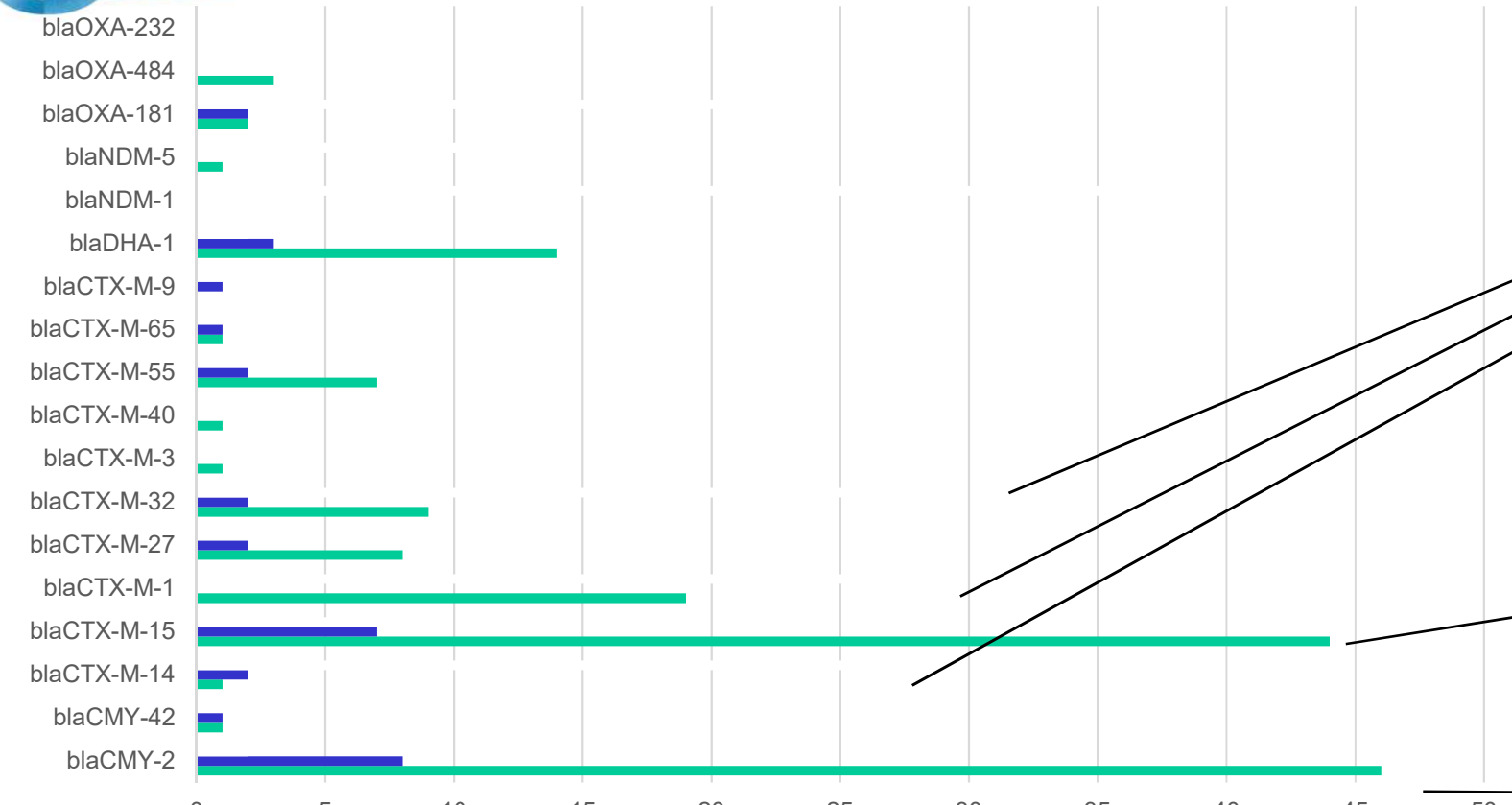
rete degli ospedali che partecipano alla sorveglianza per enterobatteri produttori di carbapenemasi e/o resistenti a ceftazidima-avibactam nella regione Lazio nel 2024.

47 *Enterococcus faecium*, raccolti in una giornata nell'ospedale INMI Lazzaro Spallanzani con lo scopo di calcolare la prevalenza su pazienti già ricoverati.

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
IRCCS
LAZZARO SPALLANZANI

ESBL/AmpC/carbapenemasi

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*



Più frequenti negli isolati ospedalieri

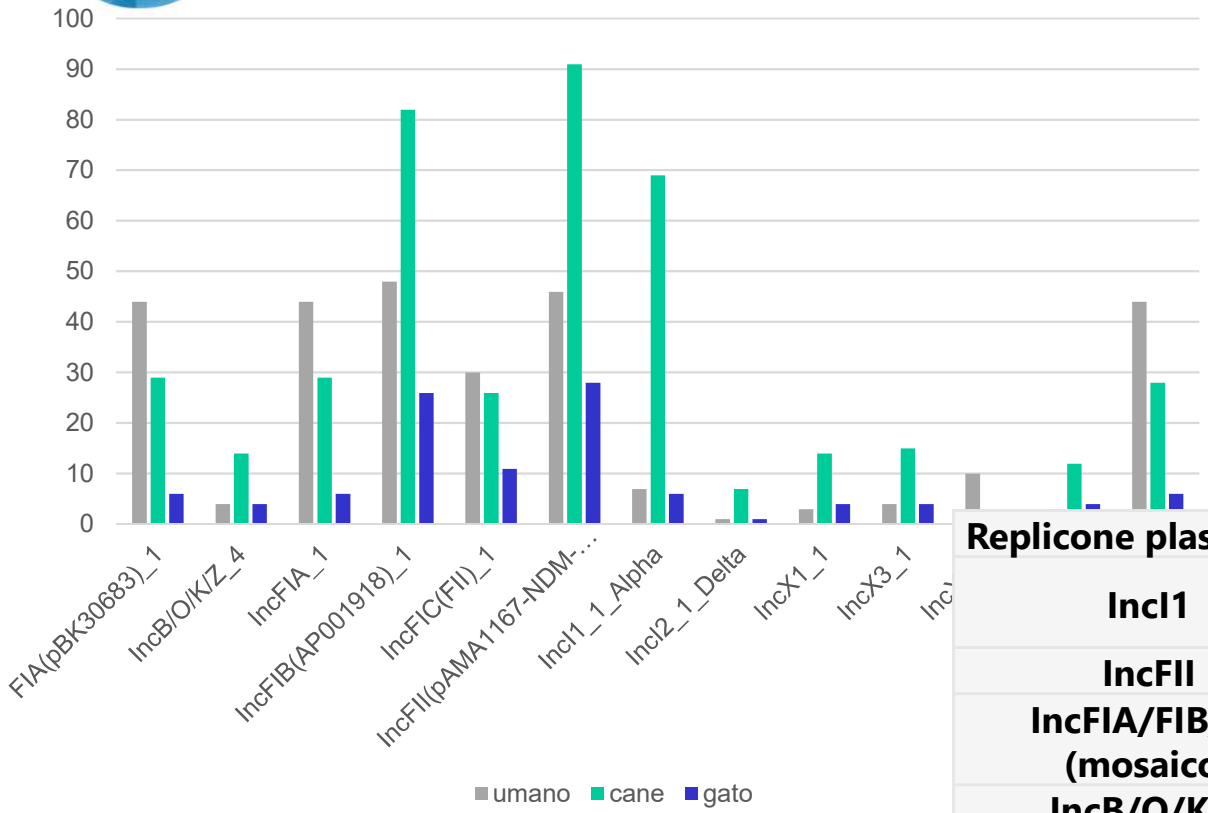
Più frequente animali compagnia

28,23% cane
20,5% gatto
4% umano

	blaCMY-2	blaCMY-42	blaCTX-M-14	blaCTX-M-15	blaCTX-M-1	blaCTX-M-27	blaCTX-M-32	blaCTX-M-3	blaCTX-M-40	blaCTX-M-55	blaCTX-M-65	blaCTX-M-9	blaDHA-1	blaNDM-1	blaNDM-5	blaOXA-181	blaOXA-484	blaOXA-232
umano (n= 50)	2	2	27	9	29	0	29	0	0	0	0	1	2	37	12	22	2	1
gatto (n=39)	8	1	2	7	0	2	2	0	0	2	1	1	3	0	0	2	0	0
cane (n=163)	1	1	1	44	19	8	9	1	1	2	1	0	14	0	1	2	3	0

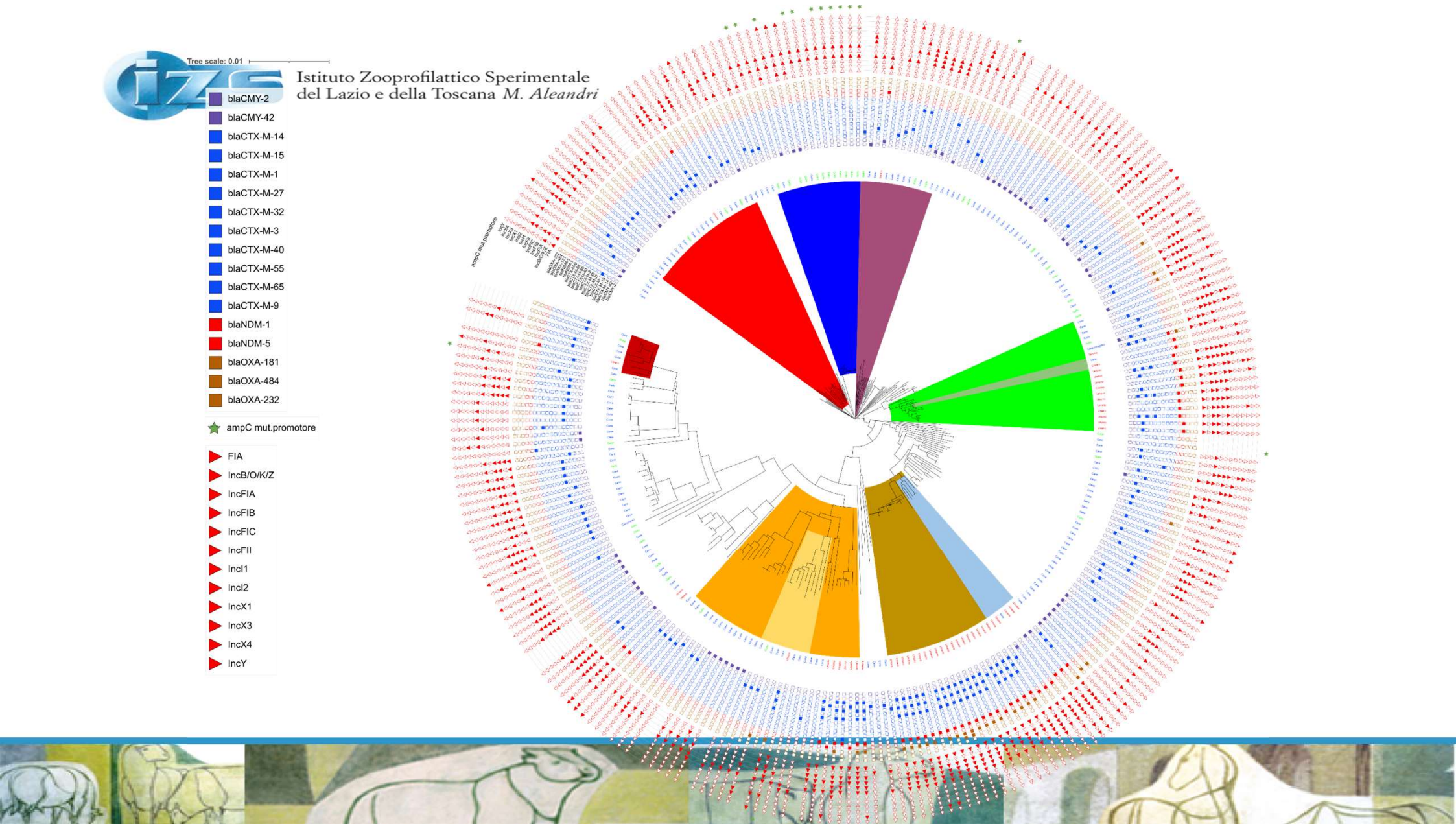
+ 7 isolati con mutazioni *amp*C-promoter

elementi genetici mobili

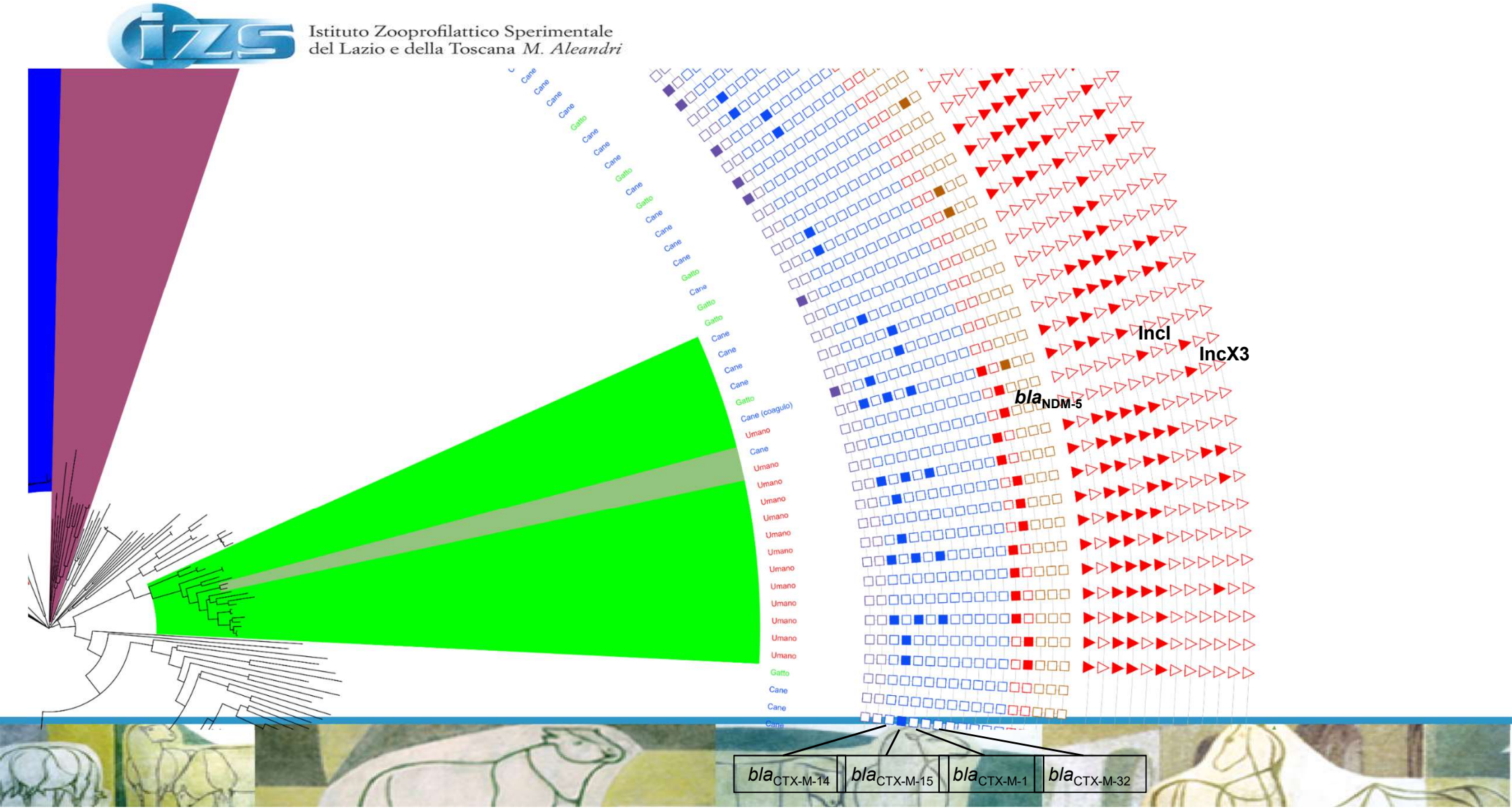


Replicone plasmidico	Geni di resistenza associati
IncI1	*bla*$_{CMY-2}$, *bla*$_{CTX-M-15}$, *bla*$_{CTX-M-55}$, *bla*$_{OXA-1}$, *mph(B)*, *sul1/2*, *aadA*, *dfrA*
IncFII	*bla*$_{CTX-M-15}$, *qnrS*
IncFIA/FIB/FII (mosaico)	geni di resistenza alle tetracicline
IncB/O/K/Z	*bla*$_{CMY-2}$, *bla*$_{TEM-1}$, *aph*, *sul2*
IncX3	*bla*$_{NDM-5}$
IncX3-ColKP3	*bla*$_{OXA-484}$, *qnrS*
ColKP3	*bla*$_{OXA-181}$
IncA/C	*tetA*, *aac(6')-Ib*, *sul1*, *mphA*, *qnrB*

Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*



PAA1

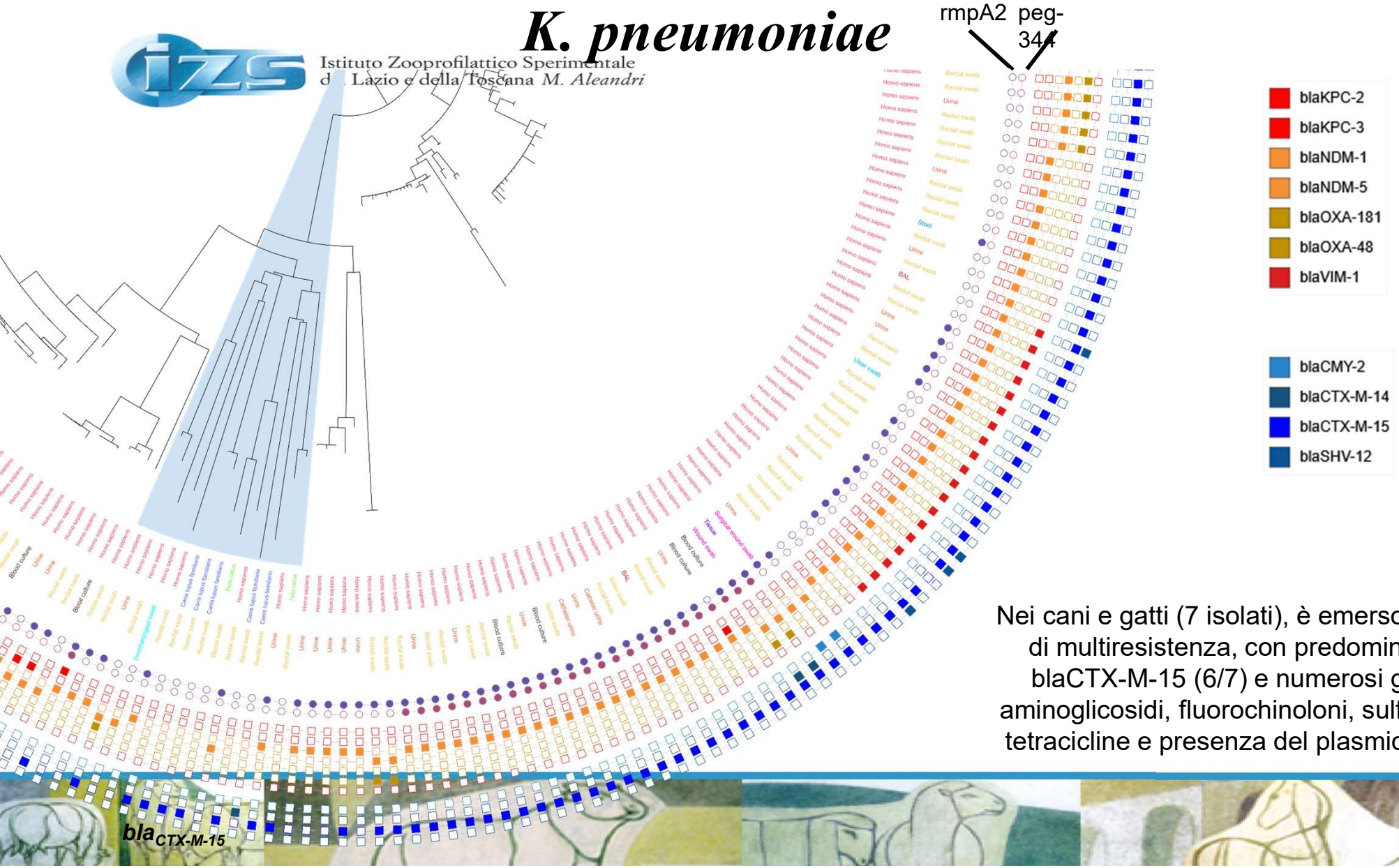

Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana M. Aleandri
IncI
IncX3
blaNDM-5
blaCTX-M-14
blaCTX-M-15
blaCTX-M-1
blaCTX-M-32

Diapositiva 20

PAA1 Patricia Alba Alderete; 18/11/2026

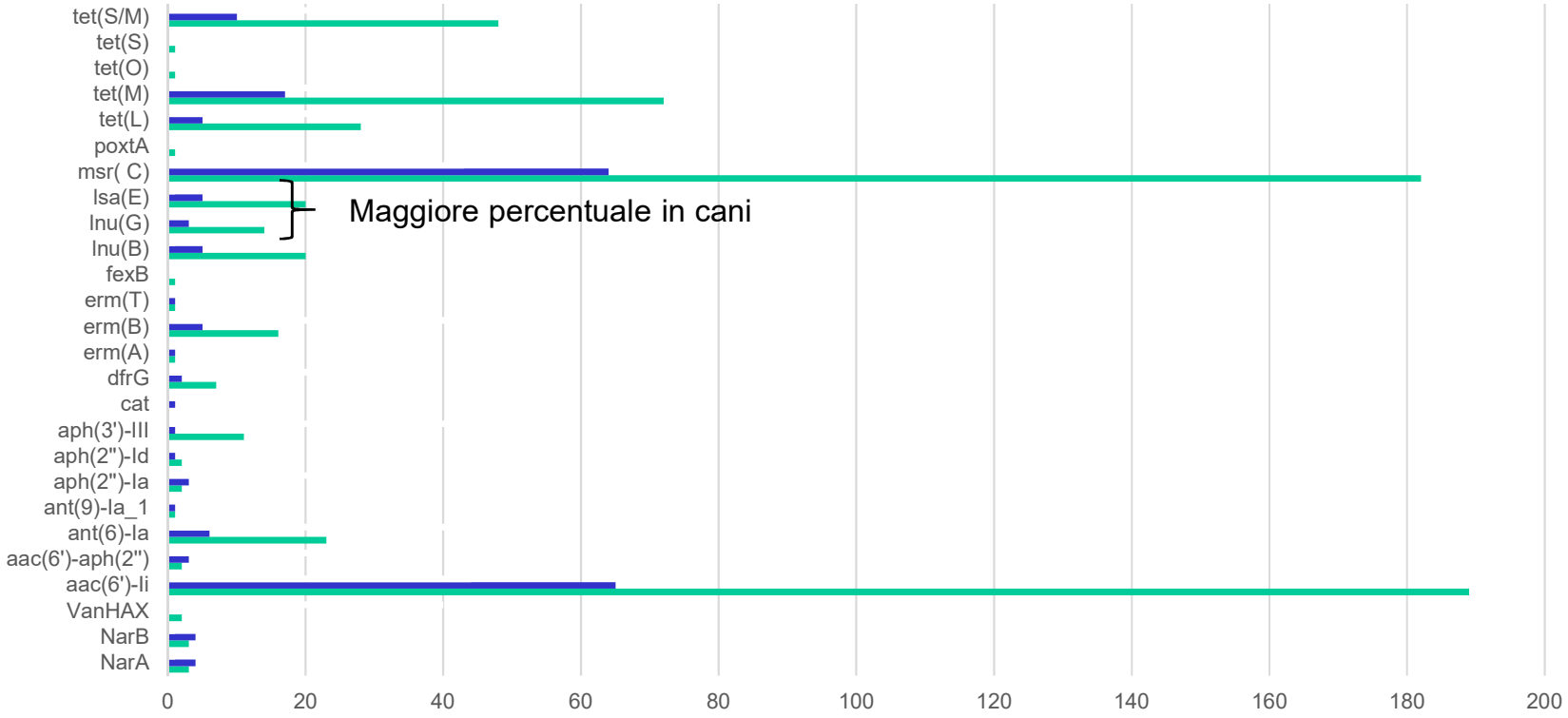
K. pneumoniae

Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*



Nei cani e gatti (7 isolati), è emerso un profilo di multiresistenza, con predominanza di blaCTX-M-15 (6/7) e numerosi geni per aminoglicosidi, fluorochinoloni, sulfonamidi e tetracicline e presenza del plasmide IncFIB.

Determinanti genetici di resistenza *E. faecium*

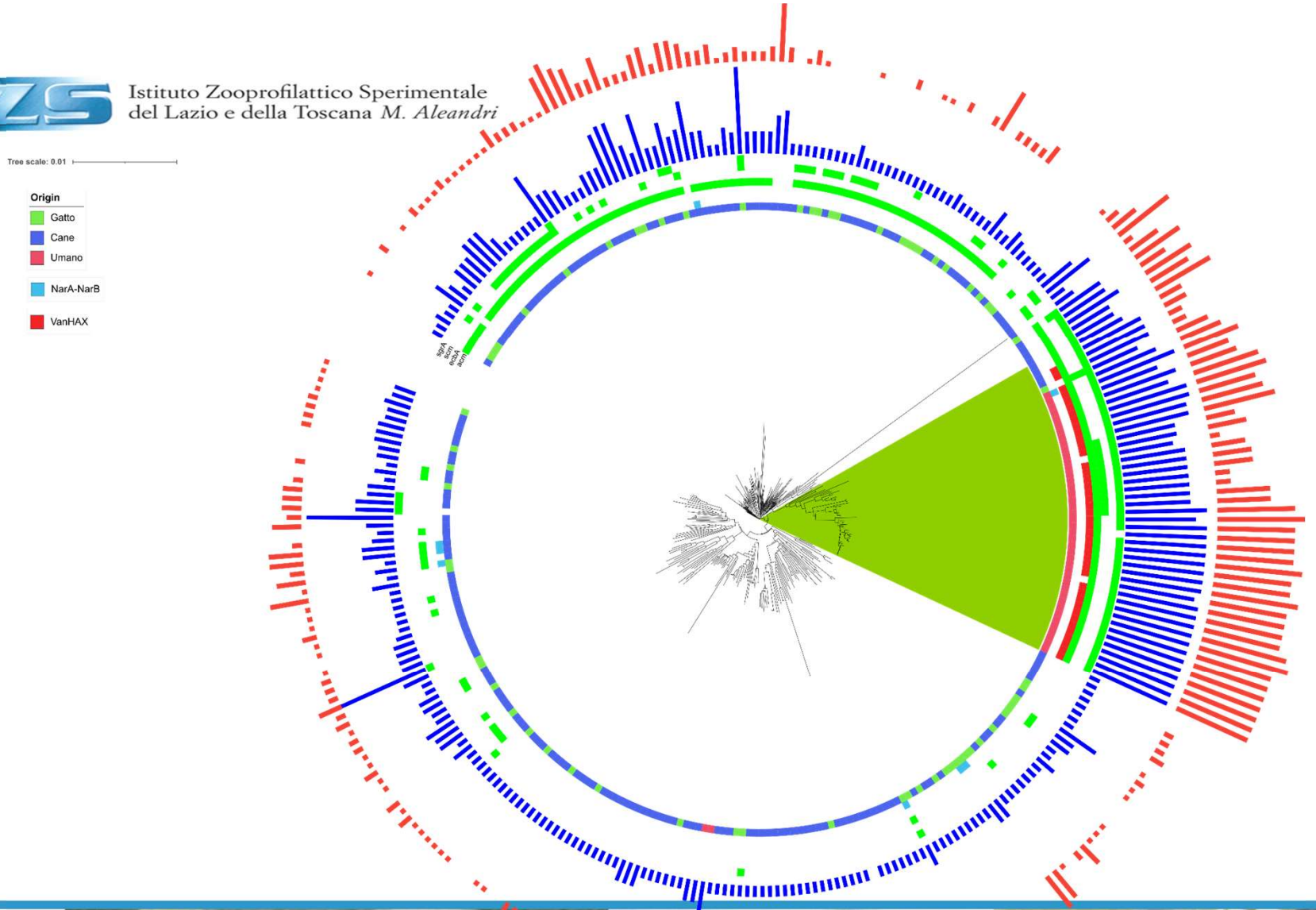


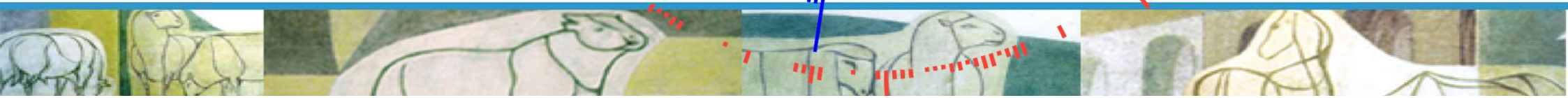
	NarA	NarB	Van HAX	aac(6')-Ii	aac(6')-aph(2")	ant(6)-Ia	ant(9)-Ia_1	aph(2")-Ia	aph(2")-Id	aph(3')-III	cat	dfrG	erm(A)	erm(B)	erm(T)	fexB	lnu(B)	lnu(G)	lsa(E)	msr(C)	poxt A	tet(L)	tet(M)	tet(O)	tet(S)	tet(S/ M)
Umano (n=47)	1	1	40	44	38	42	0	38	0	42	1	32	0	43	3	0	1	0	1	43	1	32	34	0	0	32
																								0	0	10
																								1	1	48

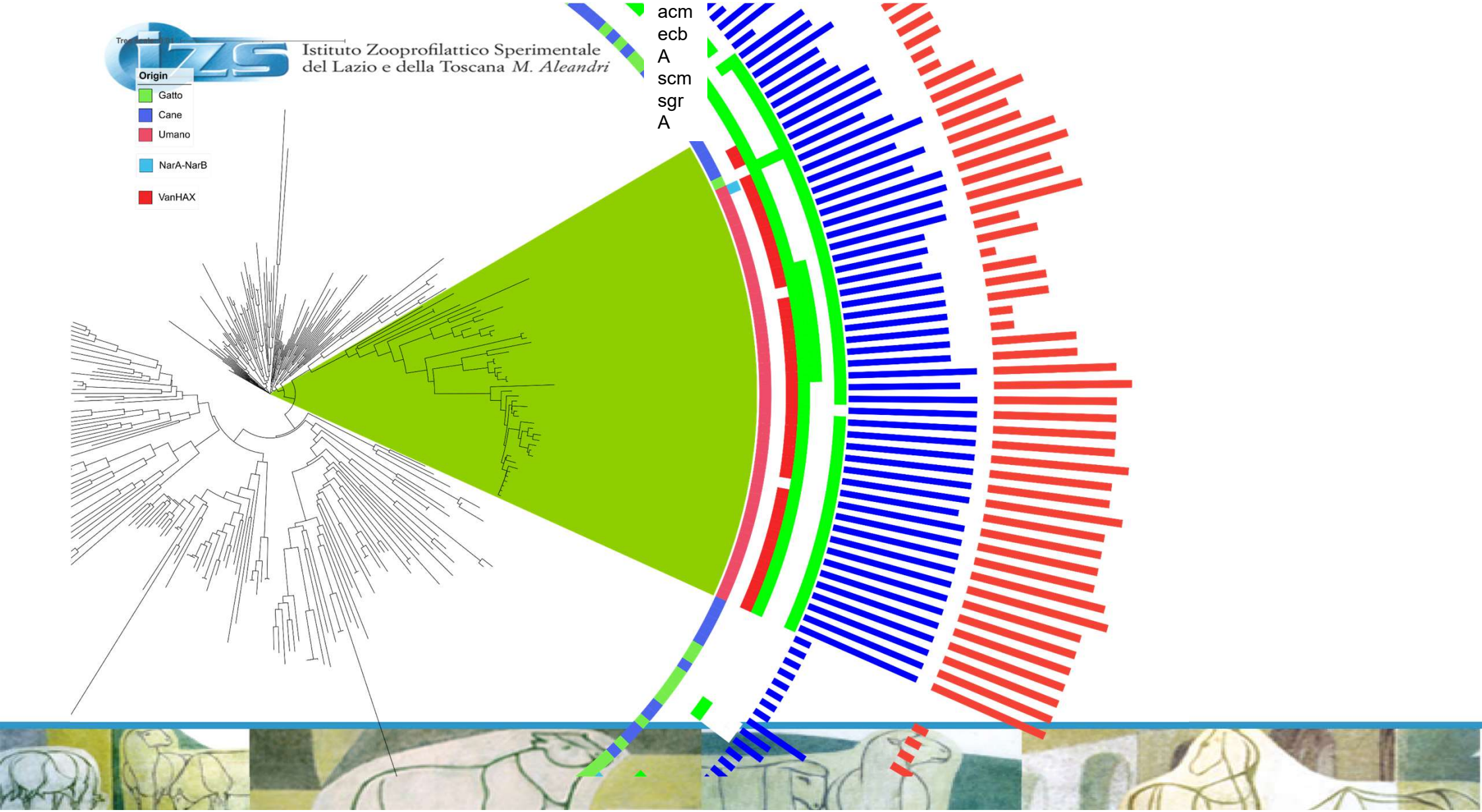
aac(6')-Ii e *msr*(C) sono geni intrinseci di *E. faecium.*
aac(6')-Ii codifica per un'enzima amminoglicoside acetiltransferasi, responsabile di una resistenza di basso livello agli amminoglicosidi. *msr*(C) codifica per una pompa di efflusso (famiglia dei trasportatori ABC - ATP-binding cassette) che da resistenza per macrolidi.

+ mutazioni *pbp5*

Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*






Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana M. Aleandri
Origin
Gatto
Cane
Umano
NarA-NarB
VanHAX
acm
ecb
A
scm
sgr
A

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

Discussione

In Salgado-Caxito et al. (2021), è stata stimata una prevalenza globale di *E. coli* produttori di ESBL del 6,87% nei cani e del 5,04% nei gatti, analoghe a quelle riscontrate in Carattoli et al (2005), condotto dal CNR-AR tra il 2001 e il 2003 su animali da compagnia sani e con e con segni clinici (approx. 7%) mentre che in questo studio del 2024 abbiamo inferito **prevalenze del 28% e del 19,9%, per cani e gatti, rispettivamente.** I geni ESBL più prevalenti sono ***bla*$_{\text{CTX-M-15}}$ e *bla*$_{\text{CMY-2}}$**

Per quanto riguarda la sorveglianza degli *Enterococcu*s spp. nei pets, sono presenti pochi esempi di lavori, e quelli che esistono si focalizzano sugli enterococchi resistenti alla vancomicina. Uno studio del 2016 ha riportato una prevalenza di *Enterococcus spp.* del 77,3%, con un unico isolato resistente alla vancomicina (Bertelloni, 2017). In questo caso, il dato è più elevato di quanto trovato nel presente studio dove le prevalenze sono state per ***E. faec*ium di 46,3% per i cani e di 50,7% per i gatti, mentre per *E. faecalis* sono state 15,5% e 25,6% per cani e gatti,** rispettivamente, includendo **2 isolati *E. faecium* VanA positivi**.



Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

Discussione

È stato evidenziato come le popolazioni di *Escherichia coli* produttori di ESBL/AmpC ed *Enterococcus faecium* circolanti negli animali da compagnia sono caratterizzate da una marcata eterogeneità genetica.

L'analisi genomica ha mostrato una certa sovrapposizione di geni di resistenza e plasmidi tra il comparto animale e quello umano, sia per *E. coli* sia per *E. faecium*, suggerendo la possibile condivisione di determinanti di resistenza tra i due contesti. Inclusive la possibilità di eventi di spillover e spillback tra uomo e animali.

Cani e gatti possono rappresentare importanti sentinelle epidemiologiche e potenziali serbatoi di batteri zoonotici resistenti, contribuendo alla diffusione e al mantenimento dell'antimicrobico-resistenza.

Nel complesso, questi risultati supportano l'inclusione degli animali da compagnia nei programmi di sorveglianza integrata secondo l'approccio One Health e sottolineano l'importanza della sorveglianza genomica continua come strumento per l'identificazione precoce di nuovi cloni resistenti e di emergenti determinanti di resistenza antimicrobica.



Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
IRCCS LAZZARO SPALLANZANI

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
ASL ROMA 3

CRAB
Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza

Ringrazio a tutti i collegi della
UOC Patologia Animale e Sanità Pubblica e del CRN-AR (IZSLT),
del Canile Sovrazonale ASL Roma3 e del INMI-IRCCS Lazzaro Spallanzani,
che hanno reso possibile questo lavoro.



