



Bijlage 2: Overdracht van resistentiemechanismen

Mechanismen van bacteriële resistentie:

De drie belangrijkste mechanismen van bacteriële resistentie zijn:

- productie van een inactiverend (hydrolyserend) enzym dat het antimicrobiële middel minder of geheel onwerkzaam maakt (bijvoorbeeld bèta-lactamasen bij bèta-lactam-antibiotica en acetyltransferase bij aminoglycosiden).
Bacteriën met deze resistentiemechanismen zijn bijvoorbeeld Enterobacteriaceae. Deze kunnen die de enzymen extended bèta-lactamase (ESBL) of carbapenemase (CPE) produceren.
- vermindering van de opname van het antimicrobiële middel; bijvoorbeeld door afname van de membraanpermeabiliteit via veranderingen in de porines (hierdoor kunnen antibiotica hun aangrijpingspunt niet meer bereiken) of door toename van actieve efflux ten gevolge van een membraantransportsysteem (hierdoor worden antibiotica actief uit de cel verwijderd).
Deze resistentiemechanismen kunnen zowel bij grampositieve als gramnegatieve bacteriën voorkomen.
- verandering van bacteriële eiwitten die aangrijpingspunt zijn voor het geneesmiddel; bijvoorbeeld een veranderd ribosomaal eiwit bij aminoglycosiden, een veranderd penicillinebindend eiwit bij bèta-lactam-antibiotica of een veranderd DNA-gyrase bij chinolonen. MRSA is een voorbeeld van een bacterie met dit resistentiepatroon. Hierbij worden bèta-lactam-antibiotica onwerkzaam door een verandering in het penicillinebindend eiwit.

Bij co- of multiresistentie is sprake van een combinatie van verschillende resistentiemechanismen.

Overdracht van resistentiemechanismen

Bacteriën kunnen zowel van nature (intrinsiek) over resistentiemechanismen beschikken maar ook resistentiemechanismen verwerven. Intrinsieke resistentie is in de regel chromosomaal gelegen en kan permanent actief zijn of geïnduceerd worden door blootstelling aan een specifiek antibioticum. Verwerving van resistentiemechanismen kan plaatsvinden door mutatie in het bacteriële chromosomaal DNA en door verwerving van nieuw DNA-materiaal afkomstig van andere bacteriën. Het laatste kan plaatsvinden via transformatie, conjugatie en transductie.

Transformatie

In sommige gevallen kan chromosomaal DNA-materiaal van een donorcel in het chromosoom van de gastheer worden opgenomen door recombinatie van het chromosoom. Voor die recombinatie is enige

DNA- homologie vereist. Overdracht van resistentiemechanismen via transformatie is alleen mogelijk tussen verwante bacteriën.

Conjugatie en transductie

Bacteriën kunnen ook beschikken over mobiele genetische elementen: plasmiden, transposons en integrons. De genetische informatie in deze mobiele elementen kan worden overgedragen binnen één bacteriesoort maar ook tussen verschillende bacteriesoorten. Plasmiden zijn extrachromosomale zelfstandig replicerende stukken circulair DNA. Transposons en integrons zijn lineaire stukken DNA die kunnen integreren in chromosomen en plasmiden. Kopieën van deze mobiele genetische elementen kunnen tussen bacteriën worden overdragen door het leggen van onderlinge (tijdelijke) verbindingen via zogenaamde sexpili (conjugatie). Een andere manier waarop de mobiele genetische elementen kunnen worden overgedragen is via bacteriofagen (transductie). Een bacteriofaag is een virus dat alleen bacteriën infecteert. Bij de reproductie van de bacteriofaag kan het voorkomen dat de faagkop gevuld wordt met bacterieel DNA in plaats van faag DNA. De bacteriofaag kan een nieuwe gastcel (bacterie) ontmoeten en deze infecteren (injecteren) met het bacterieel DNA uit de faagkop. De bacterie kan via recombinatie van het chromosoom het geïnjecteerd chromosomaal DNA opnemen, wat vervolgens wordt mee gekopieerd bij de deling van de cel. In het geval een plasmide of een deel van een plasmide via een bacteriofaag in de gastheercel wordt geïnjecteerd, is recombinatie niet nodig doordat plasmiden zelfstandig kunnen reproduceren. Bacteriofagen zijn bacteriespecifiek.