



RESISTÈNCIA BACTERIANA: En som conscients?

Relació entre la concentració d'un antibiòtic i l'adquisició
de resistència per part d'un bacteri

Marie Curie



RESUM

La resistència bacteriana és un fenomen que constitueix un gran problema a escala mundial. Aquest treball consisteix en l'estudi de la resistència als antibiòtics per part dels bacteris, fent una recerca sobre les seves causes i el seu desenvolupament, i finalment una pràctica que demostra la resistència bacteriana i en la qual també podem observar com varia l'adquisició de resistència aplicant diferents concentracions d'un antibiòtic. A més d'això s'ha dedicat una part d'aquest treball per fer arribar aquest problema.

ABSTRACT

Bacterial resistance is a major problem worldwide. This work consists of the study of antibiotic resistance by bacteria, doing research on its causes and its development, and finally a practical part that demonstrates bacterial resistance and in which we can also observe how the acquisition of resistance varies by applying different concentrations of an antibiotic. In addition to this, a part of this work has been devoted to getting this problem across.

AGRAÏMENTS

Abans de tot m'agradaria donar les gràcies a les meves tutores del treball de recerca: a la Miriam Garcia i a l'Albania Castelblanque, per estar en qualsevol moment per tot, pels seus esforços i dedicació constants, per la guia i l'ensenyament que m'han donat.

Gràcies també a la meva metgessa per haver-me ajudat, al CESIRE per haver-me facilitat materials necessaris i a l'institut Miquel Martí i Pol per proporcionar-me recursos i un laboratori on poder realitzar el treball.

I per acabar, m'agradaria donar les gràcies a totes les persones que han estat amb mi durant tot el procés, pels seus ànims i el suport: la meva família i els meus amics.

*“Els antibiòtics sostenen gairebé
tota la nostra vida moderna”*

Maryn McKenna

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	6
1.1. Notes prèvies	6
1.2. Metodologia	7
1.3. Dificultats	7
2. PART TEÒRICA	8
2.1. Bacteris	9
2.1.1. Què són els bacteris?	9
2.1.2. Classificació bacteriana	10
2.1.2.1. Morfologia cel·lular	10
2.1.2.2. Metabolisme bacterià	11
2.1.2.3. Tinció del Gram	11
2.1.3. Estructura cel·lular	13
2.1.4. Reproducció	17
2.1.5. Genètica bacteriana	19
2.1.5.1. Mutació	19
2.1.5.2. Reproducció parasexual	19
2.1.6. Creixement bacterià	22
2.1.7. Escherichia Coli	23
2.2. Antibiòtics	24
2.2.1. Què són els antibiòtics?	24
2.2.2. Mecanismes d'acció	25
2.2.3. Història i descobriment dels antibiòtics	27
2.2.4. Classificació	28
2.2.4.1. Segons l'espectre d'acció	28
2.2.4.2. Segons l'efecte de l'antibiòtic	28
2.2.5. Efectes secundaris	31
2.2.6. Quant de temps es triga a desenvolupar un medicament?	32
2.2.7. Alternatives per destruir bacteris	33
2.3. Resistència bacteriana	34
2.3.1. Què és la resistència als antibiòtics?	34
2.3.2. Mecanismes de resistència	34
2.3.3. Propagació i evolució de la resistència bacteriana	36
3. PART PRÀCTICA	40
3.1. Pràctica al laboratori	41
3.1.1. Objectiu principal	41
3.1.2. Conceptes generals	41
3.1.2.1. Antibiograma	41
3.1.2.2. Com fer un antibiograma?	42

3.1.2.3. Tipus de sembra en plaques Petri.....	42
3.1.2.4. Antibiótic emprat.....	43
3.1.3. Material	43
3.1.4. Procediment de la pràctica	44
3.2. Enquesta	49
3.2.1. Objectiu d'aquesta pràctica.....	49
3.2.2. Resultats de l'enquesta	49
4. CONCLUSIÓ GENERAL	50
5. DISCUSSIÓ	51
6. BIBLIOGRAFIA.....	52
7. ANNEXOS	58

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Notes prèvies

Al començament no va ser fàcil decidir quin tema tractar per aquest treball, el que tenia clar, era que volia estudiar alguna cosa relacionada amb la microbiologia per veure si és realment el que m'interessa per un futur. Llavors vaig decidir estudiar la resistència bacteriana, un tema que tracta l'ODS 3: la salut i el benestar. El motiu pel qual vaig escollir aquest tema, va ser la motivació i les curiositats que se'm plantejaven: des de ben petita em preguntava com poden funcionar els antibiòtics en el nostre organisme i perquè ens són molt importants.

La resistència bacteriana als antibiòtics és evident, poc després de la seva introducció en el tractament de malalties infeccioses. La resistència és la capacitat d'alguns bacteris de sobreviure davant d'un o més antibiòtics. Aquest fet és un factor que limita de forma progressiva les possibilitats de l'ús d'antibiòtics, fins al punt en què aquests poden deixar de ser efectius.

L'interès per aquest tema, són les grans oportunitats que té tant en la part teòrica i sobretot, en la part pràctica. Sempre anava amb la idea de fer un treball experimental al laboratori i fer pràctiques, amb la finalitat de poder aplicar els coneixements que anava adquirint mentre feia el treball teòric.

He plantejat la hipòtesi amb relació de l'ús dels antibiòtics per part de la societat, ja que el seu ús abusiu és la causa principal de l'augment d'aquesta resistència que adquireixen els bacteris. La meua hipòtesi afirma que **«augmenta la resistència bacteriana més de pressa, administrant una doble concentració d'antibiòtic als bacteris en les mateixes condicions d'estudi»**, treballar la hipòtesi m'ajudarà a analitzar la relació que existeix entre la concentració i la resistència bacteriana.

Per tal de treballar la meua hipòtesi m'he plantejat diversos objectius específics per poder tenir clar els temes principals a tractar:

- Investigar els mecanismes de resistència per part dels bacteris als antibiòtics.
- Saber com actuen els antibiòtics, sobretot la penicil·lina, per tal d'inhibir o eliminar aquests microorganismes.
- Investigar la causa d'aquesta resistència per part del bacteri amb un treball de camp.
- Aprendre i posar en pràctica les tècniques del laboratori bàsiques.
- Veure les conseqüències i la importància d'aquestes en utilitzar antibiòtics en la indústria alimentària.

- Conscienciar a la gent sobre la gran importància que té aquest problema actual amb exposicions i treballs visuals, demostrant la resistència amb la meua pràctica.

Aquest treball té com a objectiu general contribuir a la prevenció de l'aparició de resistència bacteriana en el nostre entorn, mitjançant les parts pràctiques d'aquest treball.

1. 2. Metodologia

Per tal d'assolir els objectius de l'estudi que m'he proposat ha calgut desenvolupar uns mètodes de treball, basats fonamentalment en l'estudi de camp i la recerca bibliogràfica. Aquest treball consta de dos grans blocs, el primer és una part teòrica i el segon és la part pràctica:

En la part teòrica s'expliquen tots els aspectes directes que estan relacionats amb la resistència bacteriana per tal que sigui més fàcil la comprensió i l'elaboració de la part pràctica i que ens servirà com a suport per poder fer el treball.

La part teòrica l'he elaborat a partir de llibres de text sobre els temes més relacionats sobre el meu treball, com la microbiologia i la biologia i la recerca a webs de laboratoris de microbiologia i webs de l'OMS.

D'altra banda, la part pràctica ha consistit a fer diversos antibiogrames a diferents concentracions d'antibiòtics, mesurar l'halo d'inhibició i analitzar la relació que existeix entre la concentració i la resistència que adquireixen.

També he fet una enquesta de coneixements bàsics a la població, concretament als joves i adults, per veure la idea que tenen sobre aquest tema, i un pòster als alumnes del meu institut sobre la resistència bacteriana amb l'objectiu de conscienciar i aportar un nou coneixement que penso que hauríem de saber i tenir en compte.

1. 3. Dificultats

Ara bé, no tot el procés ha anat com m'hagués agradat, havia contactat amb diferents organitzacions per sol·licitar una visita als laboratoris de control microbiològic, per aprofundir en la realització de cultius, saber quins són els bacteris més freqüents a la indústria càrnia i els mètodes i límits de detecció d'antibiòtics administrats als animals vius, malgrat això, no es va poder realitzar. Una altra pràctica que m'hagués agradat fer és conscienciar a la gent a través d'exposicions, però tampoc es va poder realitzar, davant d'això, vaig decidir fer un pòster per complir el meu objectiu.

2. PART TEÒRICA

2.1. BACTERIS

2.1.1 Què són els bacteris?

Els bacteris són organismes unicel·lulars procariotes que pertanyen al regne de les moneres. Les primeres cèl·lules que van aparèixer en la Terra van ser les cèl·lules procariotes fa uns 3500 milions d'anys. Procariota significa anterior al nucli, és a dir, a diferència dels eucariotes, no tenen l'ADN tancat en un compartiment membranós, sinó que es troba més o menys condensat en una regió del citoplasma cel·lular denominada nucleoide o fals nucli. Són cèl·lules molt senzilles.

Avui dia es creu que tots els organismes que existeixen deriven d'una forma unicel·lular procariota que a partir de relacions endosimbiòtiques¹, en la qual es va formar la primera cèl·lula eucariota.

La forma cel·lular procariota va ser l'única en els primers anys de la vida en la Terra. Actualment se separa en dos grans grups: **(18)**

Archaea o arqueobacteris

Les *arquees* no han estat capaços d'evolucionar com els bacteris ni a adaptar-se als canvis climàtics pels quals ha passat la Terra. Com venien d'una època on no hi havia oxigen en l'atmosfera entre altres coses, s'han quedat rosegades evolutivament habitant ecosistemes similars als de la Terra primitiva (ambients extremadament àcids, parts sense oxigen, llacs hipersalins, etc.)

Tenen el metabolisme molt primitiu, a diferència dels bacteris és molt limitat. No hi ha cap espècie capaç de realitzar la fotosíntesi ni de colonitzar teixits d'altres éssers vius, això vol dir que no poden ser patògenes.

Les *arquees* són sempre quimioautòtrofes, obtenen la matèria i l'energia de la degradació de compostos inorgànics (àcid sulfúric, amoníac, etc.)

Bacteris o eubacteris

Els bacteris s'han adaptat als diferents ecosistemes i canvis ecològics de la Terra. Són el grup d'éssers vius més diversos del planeta, se'n coneixen milers d'éssers vius.

Amb una grandària que oscil·la entre els 0,5 i els 5 micròmetres han sigut capaços de realitzar qualsevol mena de metabolisme, des de la fotosíntesi fins a la quimioautotròfica.

(9)

¹ Relacions endosimbiòtiques: associació en la qual un organisme habita a l'interior d'un altre organisme viu.

→L'últim avantpassat comú entre tots dos dominis procariotes va viure fa més de 3.500 milions d'anys.

Taula 1: Principals diferències entre les *arquees* i els bacteris

	Arquees	Bacteris
Patògenes	No	Si
Poden realitzar fotosíntesi	No	Algunes si poden realitzar-la
Localització	Viuen en ambients extrems	Extensa
Paret cel·lular	Sense peptidoglicans	Amb peptidoglicans
Mecanismes cel·lulars de replicació, transducció i traducció...	... similars als dels eucariotes	... primitius
Espores	No formen	Algunes en formen

2.1.2 Classificació bacteriana

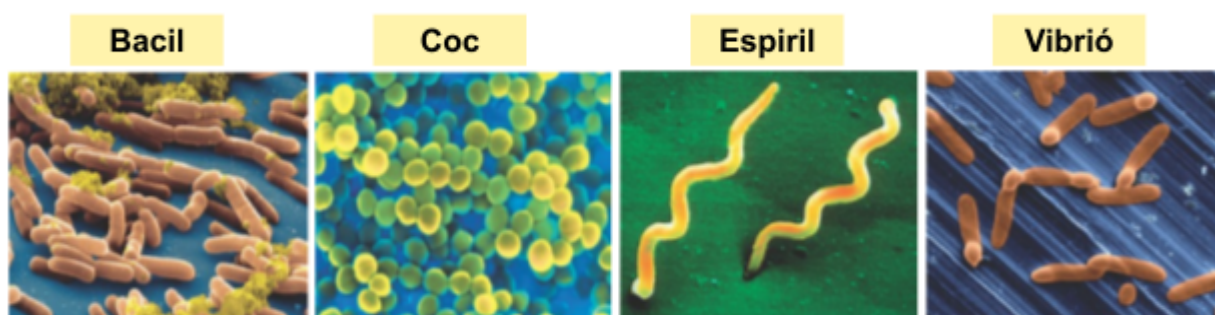
2.1.2.1 Morfologia cel·lular

Segons la seva forma:

- **Bacils:** en forma de bastó o coma (Salmonel·la)
- **Cocs:** en forma d'esfera o lleugerament ovalats (Staphylococcus aureus)
- **Espirils:** en forma d'espiral (Treponema)
- **Vibrions:** en forma de corba (Vibrio cholerae)

(22 i 9)

Figura 1: divisió dels bacteris segons la seva forma



Font: Grup Promotor Santillana

2.1.2.2 Metabolisme bacterià

El metabolisme és el conjunt de processos pels quals un microorganisme obté l'energia i els nutrients que necessita per a viure i reproduir-se. El metabolisme es divideix en dos processos conjugats: el **catabolisme** (consisteix en la transformació de biomolècules complexes en molècules senzilles i en l'emmagatzemament adequat de l'energia química despresa en forma d'enllaços d'alta energia en enllaços ATP) i l'**anabolisme** (processos que tenen com a resultat la síntesi de components cel·lulars).

Els microorganismes utilitzen nombrosos tipus d'estratègies metabòliques diferents, els diferents tipus es poden classificar segons 3 criteris diferents:

Segons la forma en què l'organisme obté el carboni

La forma en què l'organisme obté el carboni per la construcció de la massa cel·lular:

- **Autòtrofs:** El carboni s'obté del diòxid de carboni (CO₂). Sintetitzen els seus materials a partir de substàncies inorgàniques senzilles.
- **Heteròtrofs:** El carboni s'obté de compostos orgànics.
- **Mixòtrofs:** El carboni s'obté tant de compostos orgànics com de la fixació del diòxid de carboni.

Segons el punt de vista biosintètic

La forma en què l'organisme obté els equivalents reductors per la conservació de l'energia o en les reaccions biosintètiques:

- **Litòtrof:** Els equivalents reductors s'obtenen de compostos inorgànics.
- **Organòtrof:** Els equivalents reductors s'obtenen de compostos orgànics.

Segons la font d'energia

Segons la forma que l'organisme obté la llum per viure i créixer:

- **Quimiòtrof:** L'energia s'obté de compostos químics externs.
- **Fotòtrof:** L'energia s'obté de la llum.

(22)

2.1.2.3 Tinció del Gram

Després que el metge danès Hans Christian Gram en 1884 desenvolupés la tècnica de la tinció de Gram, es va comprovar que els bacteris es podien dividir en dos grans grups: grampositius i gramnegatius.

La tinció de Gram consisteix a tenyir els bacteris amb el colorant cristall violeta, el qual té afinitat amb el peptidoglicà² de la paret bacteriana. Després, es col·loca lugol, el qual produeix la impermeabilització a l'alcohol als bacteris grampositius i impedeix la sortida del cristall violeta. De seguida, es col·loca una mescla d'alcohol-acetona, la qual deshidrata la paret bacteriana i tanca els porus d'aquesta,

² peptidoglicà: component principal de la paret bacteriana format per compostos orgànics.

també destrueix la membrana externa dels bacteris gramnegatius pel fet que aquesta és soluble a l'acció de solvents orgànics, com la mescla d'alcohol-acetona. Els bacteris grampositius, en contenir una gran quantitat de peptidoglicà, retenen amb major força aquest complex, mentre que les gramnegatives no el poden retenir, ja que tenen menys quantitat de peptidoglicà. Finalment, es col·loca safranina, que serveix com un colorant secundari o de contratinció i serveix per a tenyir els bacteris que no van poder retenir el complex cristall violeta-iode, els gramnegatius.

Lavors els bacteris grampositius es tenyeixen de color blau violeta i les gramnegatives de color vermell, en la figura 2 podem veure una representació.

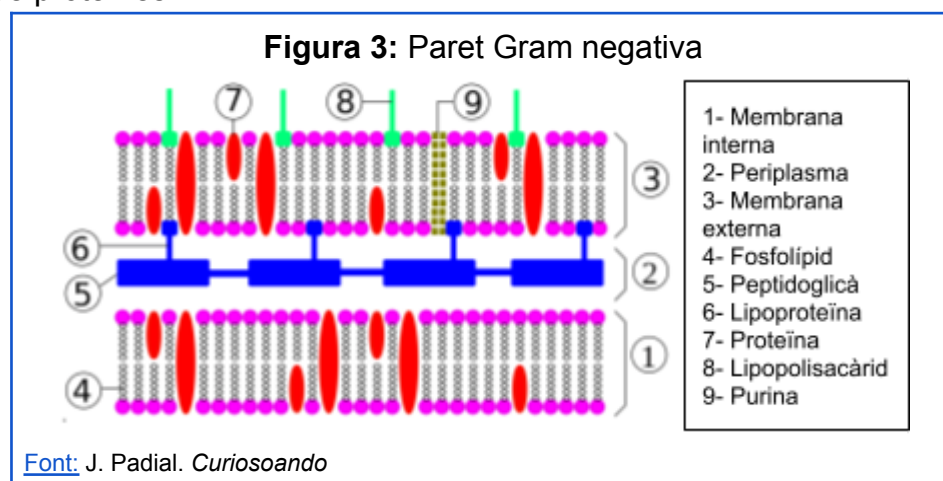
(29)



Paret dels Gramnegatius

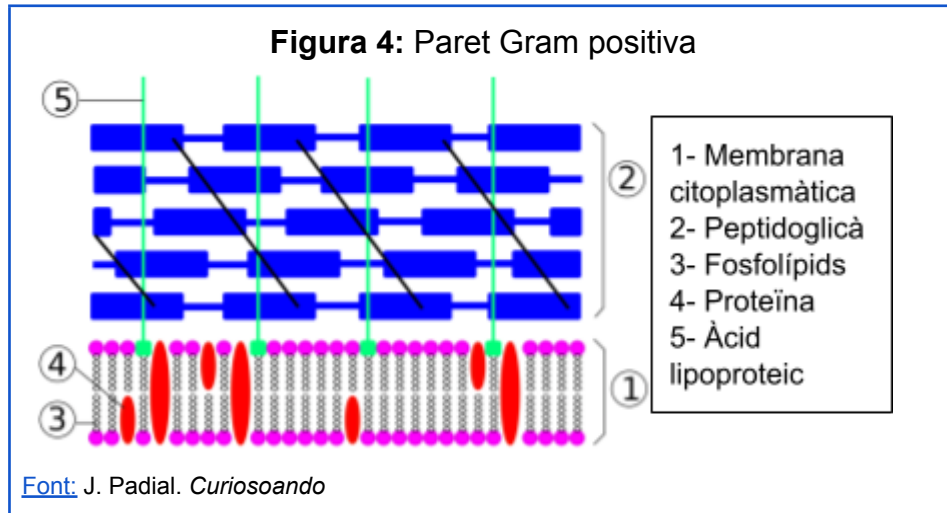
Els bacteris Grampositius tenen una paret relativament gruixuda d'uns 0,02 a 0,06 μm , formada per diverses capes de mureïna, un gran polímer compost per moltes subunitats idèntiques. El polímer conté dos aminosucres: N-acetilglucosamina i àcid N-acetilmuràmic. També en trobem un altre component addicional amb la funció d'estabilitzar la paret cel·lular: els àcids teicoics, polisacàrids que s'uneixen a l'àcid N-acetilmuràmic o als lípids de la membrana plasmàtica.

La superfície externa del peptidoglicà dels bacteris grampositius està generalment coberta de proteïnes.



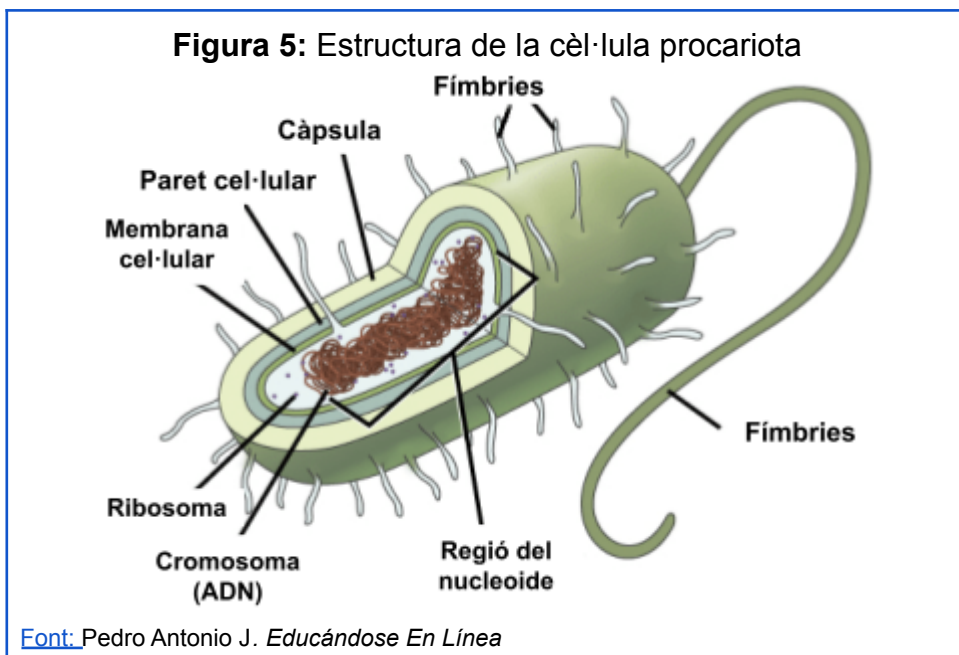
Paret dels Grampositius

Els bacteris Gramnegatius tenen una capa més prima, de 0,01 μm aproximadament, però és més complexa. Està constituïda per la membrana plasmàtica, la mureïna que està en contacte amb la paret, i la membrana externa, feta de lipoproteïnes i lipopolisacàrids.



Per la complexitat de les parets, se sap que els bacteris Gramnegatius són més resistents que els Grampositius. (29)

2.1.3 Estructura cel·lular



Podem dividir les diferents estructures bacterianes segons si **són essencials** per la seva vida o **no**: (6)

→Estructures presents a tots els bacteris:

ADN cromosòmic

L'ADN es compon de dues cadenes helicoidals de nucleòtids de purina i de pirimidina, units entre si per enllaços d'hidrogen, formant una dobla hèlix segons el model de *Watson i Crick*.

Encara que no existeix un nucli delimitat, hi ha una zona nuclear o nucleoide. El seu material genètic està constituït per una molècula d'ADN circular enrotllat sobre si mateix, associat a proteïnes bàsiques que no constitueixen veritables histones. (26)

Paret cel·lular

Cada bacteri, excepte els micoplasmes, està envoltat per una paret cel·lular **rígida** composta de peptidoglicà o mureïna, una molècula gegant en forma de xarxa que envolta el bacteri i en què sovint es localitzen els antígens. La mureïna està composta per llargues cadenes de polisacàrids units entre si per pèptids.

La paret dona a la cèl·lula la seva forma i envolta la membrana citoplàsmica, protegint-la de l'ambient. La **resistència** de la paret és responsable d'evitar que la cèl·lula es trenqui quan hi ha grans diferències en la pressió osmòtica entre el citoplasma i el medi ambient, és a dir, de la **lisi** osmòtica. La paret pot **protegir** a la cèl·lula de substàncies tòxiques i és el lloc d'acció d'alguns antibiòtics.

Els micoplasmes són paràsits intracel·lulars, no necessiten la paret per sobreviure, la majoria d'ells habiten en medis isotònics³. Sense la paret, els bacteris s'anomenen protoplasts.

La paret també ajuda a ancorar apèndixs com els flagels i el pili, que s'originen en la membrana del citoplasma i sobresurten a través de la paret cap a l'exterior. (26)

Citoplasma

El citoplasma de les cèl·lules bacterianes és on es duen a terme les funcions per al creixement cel·lular, el metabolisme i la replicació. És una matriu tipus gel composta per aigua, enzims, nutrients, deixalles i gasos, on es troben les estructures cel·lulars. A causa del gran nombre de ribosomes que conté, el citoplasma té un aspecte granulós.

A diferència de les cèl·lules eucariotes, els bacteris no tenen un nucli tancat per membrana, l'ADN es troba en una regió irregular del citoplasma anomenada nucleoide. Tots els altres components cel·lulars estan dispersos per tot el citoplasma.

Membrana plasmàtica

La membrana plasmàtica té una amplada d'uns 50 a 80 Å, protegeix la cèl·lula separant l'interior de l'exterior cel·lular. Consisteix en una bicapa proteica i lipídica a causa del caràcter amfipàtic⁴ dels lípids que la formen. Té proteïnes que li permeten

³ Medi isotònic: aquell en el qual la concentració de solut és igual fora i dintre d'una cèl·lula.

⁴ Caràcter amfipàtic: estructura molecular en el qual hi ha un extrem hidròfil (que és soluble en aigua) i un altre hidròfob (que rebutja l'aigua)

interactuar amb altres cèl·lules. Aquestes proteïnes poden ser glicoproteïnes o poden ser també lipoproteïnes.

Una de les seves funcions és el transport de nutrients dins de la cèl·lula, el transport de substàncies tòxiques fora de la cèl·lula, dur a terme l'activitat enzimàtica, etc.

Presenta unes invaginacions que formen unes vesícules anomenades mesosomes. Els mesosomes incrementen la superfície de la membrana plasmàtica, subjecten el cromosoma bacterià i, a més, emmagatzemen una gran quantitat d'enzims per produir processos metabòlics necessaris per a la vida, com la respiració i la fotosíntesi. A més, els mesosomes porten a terme un paper molt important en la reproducció. (26)

Ribosomes

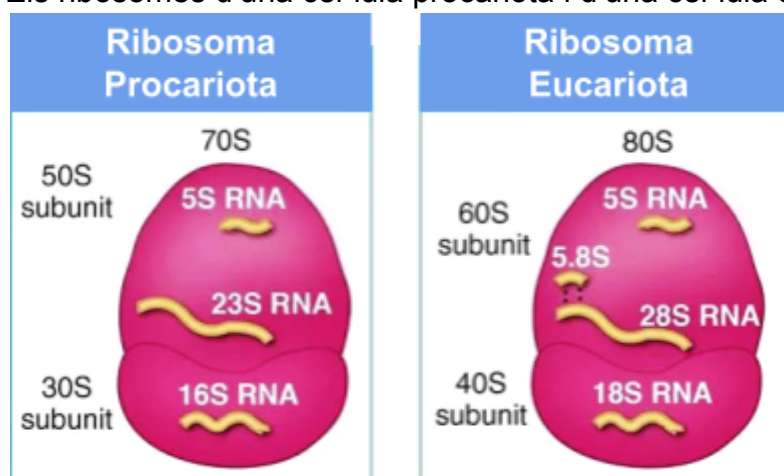
Els ribosomes es troben en totes les cèl·lules, incloent en els bacteris. Estan compostos per proteïnes i àcid ribonucleic (ARN). Tradueixen el codi genètic del llenguatge molecular de l'àcid nucleic al dels aminoàcids⁵.

La seva funció és la síntesi proteica i la seva quantitat augmenta quan el bacteri creix en mitjans rics. El seu alt contingut de substàncies àcides els fa sensibles a la tinció amb colorants positius o bàsics com el cristall violeta i el blau de metilè.

Els ribosomes bacterians (70S) són similars als dels eucariotes (80S), però són més petits i tenen una composició i estructura molecular lleugerament diferents. Els ribosomes bacterians mai s'uneixen a altres orgànuls com en els eucariotes, sinó que són estructures independents distribuïdes per tot el citoplasma.

Existeixen suficients diferències entre els ribosomes bacterians i els ribosomes eucariotes que alguns antibiòtics podran **inhibir** el funcionament dels ribosomes bacterians, però **no** els dels eucariotes, matant així als bacteris i no als organismes eucariotes que estan infectant.

Figura 6: Els ribosomes d'una cèl·lula procariota i d'una cèl·lula eucariota



Font: Brainly.lat

⁵ aminoàcids: components bàsics de les proteïnes

→Estructures no essencials:

Plasmidis

Són petites estructures extracromosòmiques portades per moltes soques de bacteris. Igual que el cromosoma, els plasmidis estan fets per seqüències curtes d'ADN circular bicatenari, que poden existir i replicar-se independentment de l'ADN cromosòmic i són heretats per les cèl·lules filles. A diferència del cromosoma, no estan involucrats en la reproducció.

Generalment donen als bacteris un avantatge selectiu, per exemple: **resistència als antibiòtics**, noves capacitats metabòliques, patogèniques, etc. Poden transferir-se de bacteri a bacteri mitjançant un procés denominat conjugació que més endavant explicaré. No obstant això, altres tipus de plasmidis formen una estructura tubular en la superfície anomenada pilis que passa còpies del plasmidi a altres bacteris durant la conjugació. (27)

Càpsules

Algunes espècies de bacteris tenen una tercera coberta protectora, una càpsula composta de polisacàrids (carbohidrats complexos).

Una de les seves funcions més importants són **evitar** que el bacteri s'assequi i protegir-la de la fagocitosi⁶ per part de microorganismes més grans (anticossos del sistema immunitari) i més, ajuda a la fixació a altres cèl·lules.

Fímbries o Pilis

Moltes espècies de bacteris tenen Pili, apèndixs rectes, buits i fins formats per una proteïna anomenada pilina. Aquests creixements ajuden als bacteris a unir-se a altres cèl·lules i superfícies. Sense Pili, molts bacteris causants de malalties perden la seva capacitat d'infectar perquè no poden adherir-se al teixit hoste.

Hi ha un tipus de fímbria especial molt rellevant anomenada pèl sexual que intervé durant la conjugació, en el qual dos bacteris intercanvien fragments d'ADN plasmídic.

La majoria de bacteris Gramnegatius posseeixen fímbries, però molt pocs Grampositius en tenen. (26)

Flagels

Els flagels són filaments proteics, helicoidals, prims i rígids, de longitud i diàmetre uniforme, responsables de la mobilitat del bacteri. El bacteri es **mou** quan els flagels giren, com les hèlixs d'un vaixell.

L'estructura detallada d'un flagel pot veure's només amb el microscopi electrònic, s'ha demostrat que el flagel bacterià està compost de tres parts:

⁶ fagocitosi: procés pel qual un fagòcit (tipus de glòbul blanc) envolta i destrueix substàncies estranyes (com a bacteris) i elimina les cèl·lules mortes

- La part més externa està formada per una proteïna filamentosa amb capacitat de contracció anomenada flagel·lina.
- La part intermèdia o ganxo, un segment curt i corbat, que uneix el filament al seu cos basal i actua com a acoblament flexible.
- El cos basal, la part més interna, que es fixa a la paret i la membrana plasmàtica.

Els flagels poden variar en nombre, des d'un a centenars. N'hi ha models de distribució dels flagels que en són útils per a identificar els bacteris. Trobem:

La monòtrica, que té un sol flagel que si se situa en un extrem del bacteri, es denomina polar.

- Els bacteris amfítrics, que tenen un flagel en cada pol bacterià.
- Les lofòtriques, que posseeixen un grup o plomall de flagels en un o tots dos extrems.
- Els perítrics, on els flagels es distribueixen uniformement en tota la superfície bacteriana.

La cèl·lula s'anomena àtrica, quan els bacteris no tenen flagels.

Cossos d'inclusions

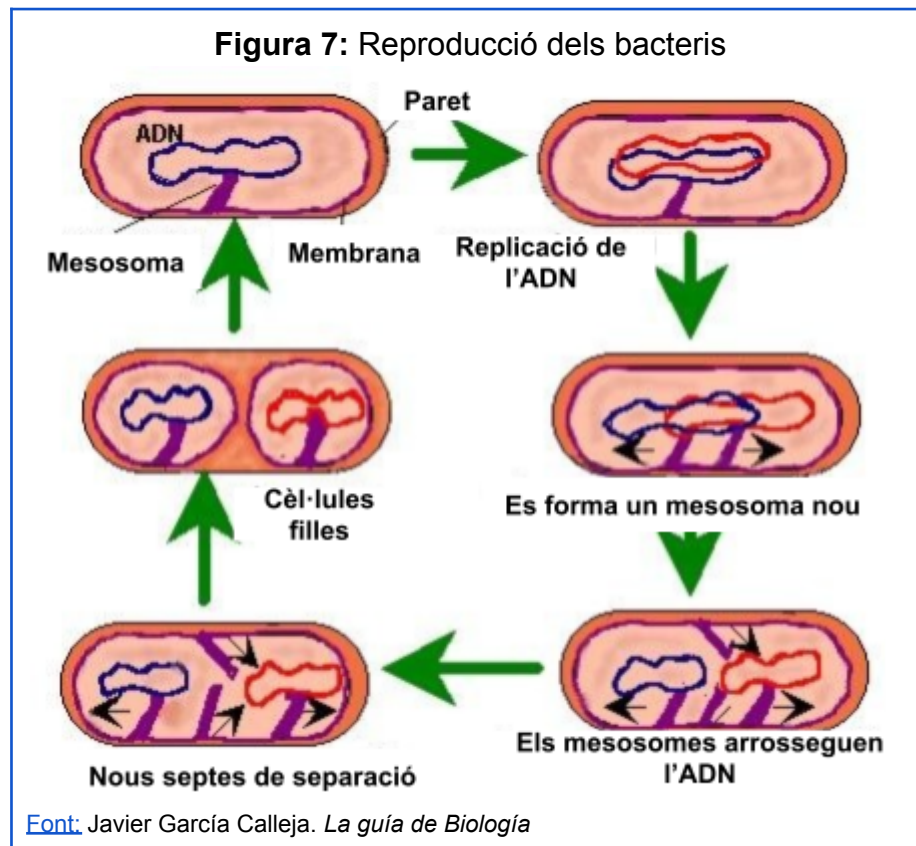
Són grànuls de material orgànic o inorgànic, dispersos pel citoplasma, algunes vegades envoltats de membrana. En general funcionen com a emmagatzematge de compostos energètics que són utilitzats com a font d'energia (polisacàrids, lípids, polifosfats), són substàncies que el bacteri ha sintetitzat en moments d'abundància d'aliments o bé són residus del seu metabolisme.

2.1.4 Reproducció

La cèl·lula microbiana té un període de vida finit i l'espècie només es manté com a resultat del creixement continu de la població. Els bacteris creixen fins a arribar a una mesura concreta, després es reproduïxen asexualment, a partir d'una sola cèl·lula original s'originen dos individus genèticament idèntics entre si, és a dir clons. L'avantatge de la reproducció asexual és la **seva rapidesa**: si un bacteri està vivint en un ambient adequat, pot dividir-se en uns 20 minuts i generar grans poblacions.

- Aquest procés s'anomena **bipartició**:

A partir d'una cèl·lula original, resulten dues cèl·lules filles aproximadament iguals en grandària i amb la mateixa dotació genètica: una còpia de la molècula d'ADN circular pròpia de la cèl·lula «mare» en cadascuna d'elles. Podem considerar els següents passos:



1. El procés s'inicia quan la cèl·lula ha augmentat alguna mica la seva grandària i duplica el seu ADN.
2. Les dues molècules resultants romanen unides a la membrana per llocs pròxims.
3. La cèl·lula sintetitza els components fonamentals de la membrana: lípids i proteïnes que s'incorporen a la zona situada entre els dos punts d'unió de les molècules d'ADN. Per tant la cèl·lula s'allarga, sobretot en aquesta zona central que separa els punts d'inserció de l'ADN.
4. Apareix llavors en la meitat de la cèl·lula una invaginació de les embolicades externes que per estrangulació progressa i divideix el citoplasma en dues parts. Al mateix temps, nou material de la paret es diposita en la cara externa de la membrana.
5. En poc temps la cèl·lula haurà format dues cèl·lules filles que seran clons, individus genèticament iguals.

Afortunadament per als bacteris l'elevada freqüència de mutacions permet que es generi una certa diversitat, la qual cosa resulta fonamental per a aconseguir la seva extraordinària adaptabilitat als canvis ambientals. (11)

2.1.5 Genètica bacteriana

2.1.5.1 Mutació

Les mutacions són canvis espontanis, irreversibles i **heretables** en les característiques dels bacteris que no depenen de la incorporació de material genètic d'un altre organisme. En una colònia, quasi sempre hi haurà algun tipus de mutació. Es produeix per l'alteració o variació de la seqüència de nucleòtids o de l'organització de l'ADN. Hi han moltes formes d'organitzar els diferents tipus de mutacions.

Les mutacions poden produir-se en:

- Cèl·lules **somàtiques**→ Són les més freqüents. No afecten les cèl·lules descendents que no formaran un organisme sencer.
- Cèl·lules **germinals**→ Són poc freqüents. Afecten la capacitat reproductora de l'individu, poden ser transmeses a part de la descendència.

(23)

El seu origen pot ser per:

- Mutacions **espontànies**
Són errors naturals durant el creixement bacterià que es produeixen en els processos de duplicació del DNA.
- Mutacions **induïdes**
Són aquelles que es produeixen a causa de la presència d'un mutagen⁷.

Les conseqüències poden ser:

- Neutres→ No afecten l'organisme
- Perjudicials
- Beneficioses

(30)

2.1.5.2 Reproducció parasexual

A part de les mutacions, els bacteris tenen mecanismes d'intercanvi de gens que comporten l'aparició de bacteris amb característiques procedents d'un altre bacteri. Aquests processos parasexuals són:

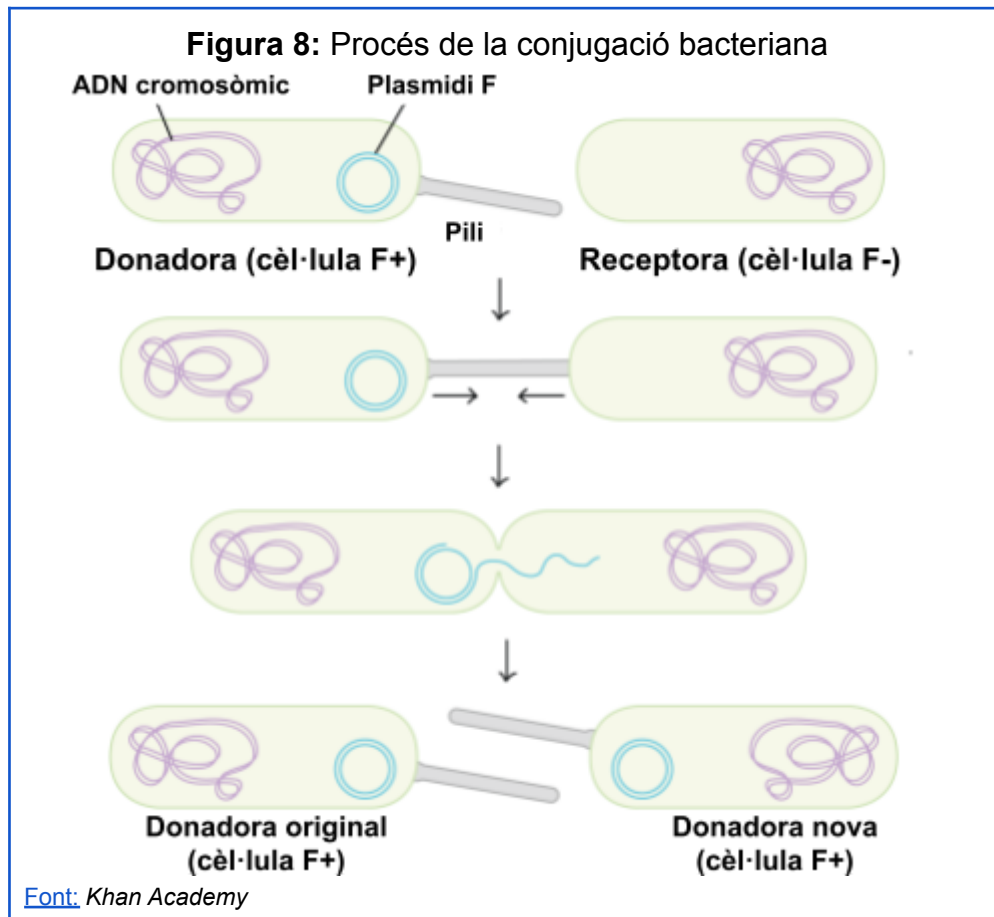
Conjugació:

Es realitza a través dels plasmidis. Aquests plasmidis es denominen comunament «plasmidis F». Un bacteri amb un plasmidi (F+) actuarà com a bacteri donador i l'altre bacteri sense aquest plasmidi com a receptor (F-). El procés més habitual de conjugació és la transferència de l'ADN replicat del plasmidi d'una cèl·lula F+ a una F-, gràcies a l'estructura que presenta aquest bacteri, el pili o pèl sexual, que actua

⁷ mutagen: és un agent físic o químic que augmenta la freqüència de mutació espontània

com a pont citoplasmàtic per on passa la còpia del plasmidi a la cèl·lula receptora. Després les cèl·lules se separen i ja són donadores les dues.

Hi ha plasmidis dels bacteris donadors que poden integrar-se en el genoma bacterià que reben el nom d'episoma. Els bacteris amb episoma s'anomenen *High frequency recombination*. (15)

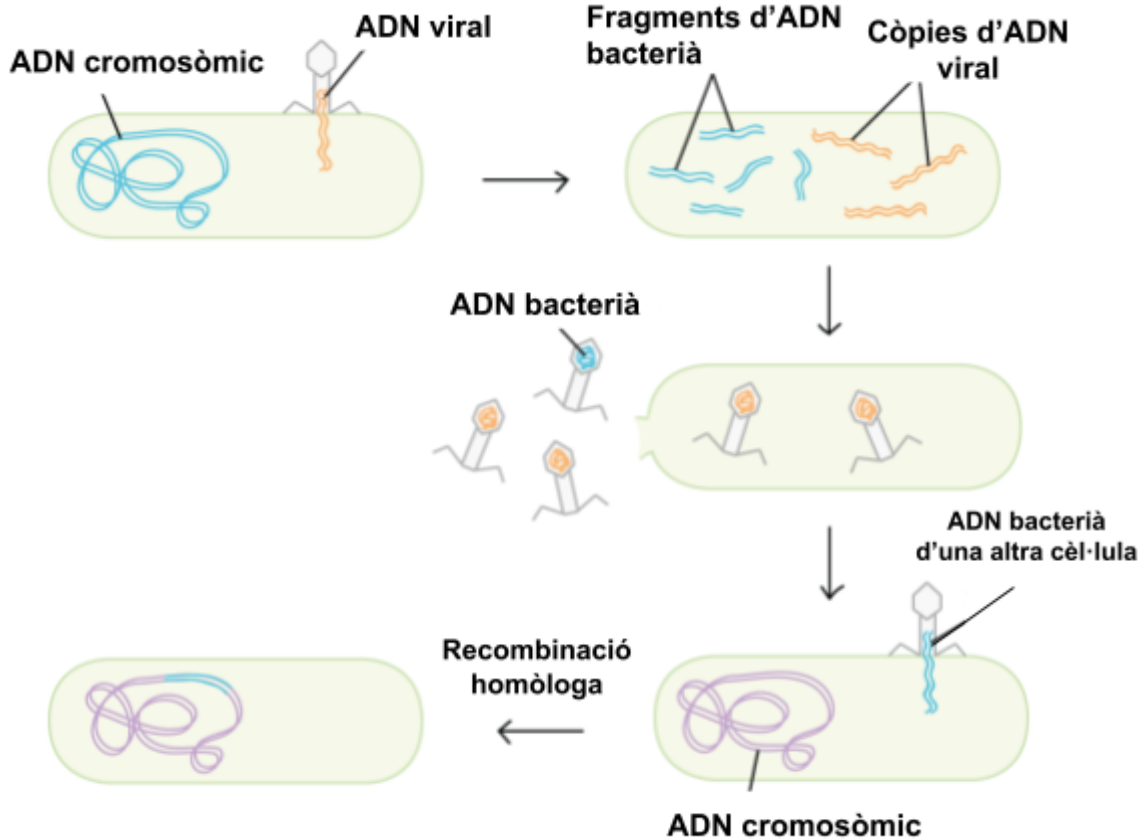


Transducció:

És la transferència de material genètic d'un bacteri a un altre per mitjà d'un virus bacteriòfag que ataca bacteris. Els virus s'integren habitualment en el cromosoma bacterià, i incorpora els gens bacterians a l'interior de la seva càpsida, aquest fet es produeix a conseqüència d'errors comesos durant el cicle de duplicació del virus. Quan el virus es replica i passa a un altre bacteri per infectar-lo, té la capacitat de transferir els gens de l'altra bacteri parasitat al cromosoma del segon bacteri.

(14)

Figura 9: Procés de la transducció bacteriana

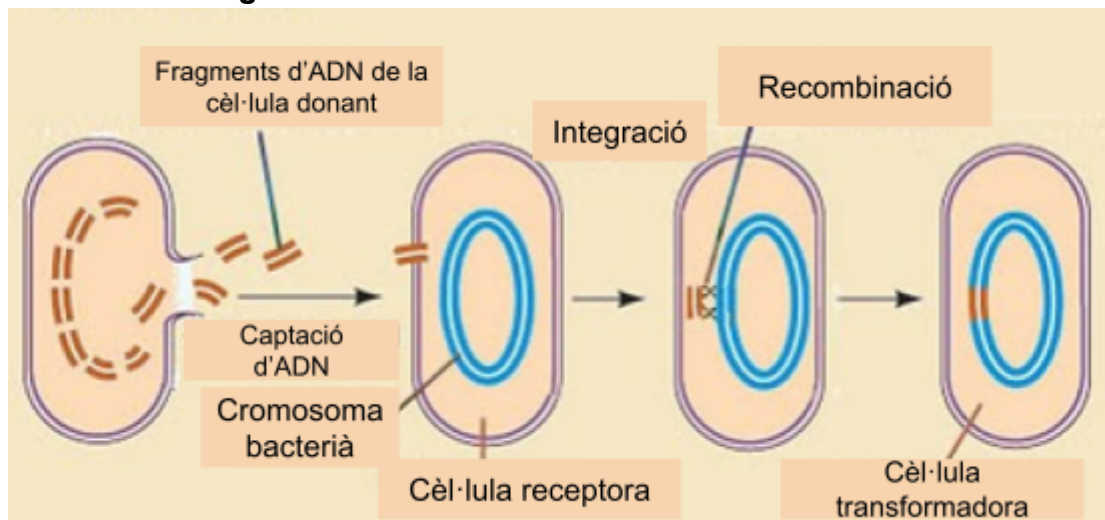


Font: Khan Academy

Transformació:

Procés en el qual un bacteri és capaç d'introduir fragments d'ADN lliures en el medi que procedien d'altres bacteris que havien experimentat una lisi. (8)

Figura 10: Procés de la transformació bacteriana



Font: Josep Torra Colom

2.1.6 Creixement bacterià

El creixement d'una població microbiana s'estudia analitzant la corba de creixement d'un cultiu microbià. És l'increment en el nom de cèl·lules en un cultiu microbiològic de divisió d'un bacteri.

No s'afegeix més quantitat de medi que l'original als microorganismes cultivats, d'aquesta manera les quantitats de nutrients disminuiran i els de residus augmentaran. (16)

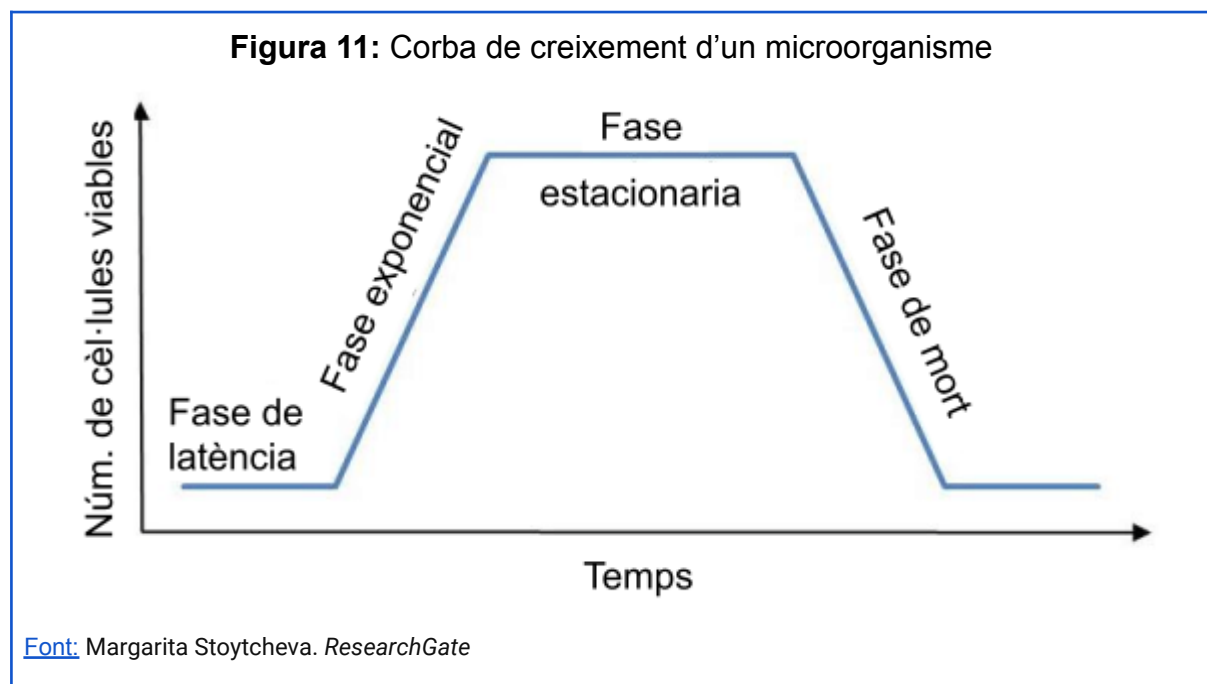
En el creixement bacterià podem diferenciar quatre fases:

Fase de latència: Perquè hi hagi un creixement, els bacteris necessiten nutrients. En aquesta fase els bacteris sintetitzen els enzims necessaris per a l'activitat metabòlica que hauran de portar a terme. El nombre de microorganismes no varia gaire, però, la seva massa cel·lular augmenta.

Fase exponencial: Els microorganismes creixen i es divideixen fins al màxim possible, en funció del seu potencial genètic, el tipus de medi i les condicions en què creixen.

Fase estacionària: El nombre de bacteris no augmenta ni es disminueix. El medi arriba a ser un factor limitant del creixement quan el nutrient essencial de cultiu s'esgota, també l'acumulació d'alguns productes de desfet fan parar el creixement exponencial.

(20)



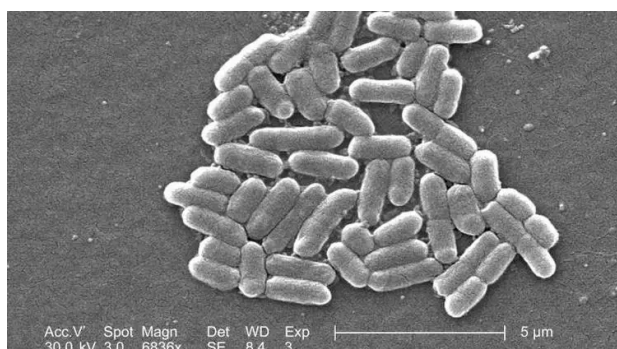
2.1.7 Escherichia coli

El bacteri que he fet servir per fer la part pràctica ha sigut l'Escherichia coli (E. coli). Es caracteritza per posseir bacils Gramnegatius. En general, el bacteri E. coli viu en els intestins de les persones i dels animals sans.

Aquest bacteri va ser descrit pel pediatre alemany Escherich en 1885, qui va demostrar la seva existència com a bacteri habitual de l'intestí. Va ser en 1919 quan Castellani i Chalmers li van donar la seva denominació definitiva en homenatge a Escherich.

La majoria de les varietats d'Escherichia coli són inofensives o causen diarrea breu, infeccions urinàries, infeccions respiratòries, gastroenteritis, entre d'altres. No obstant això, segons l'OMS, un petit percentatge dels casos (especialment nens petits i ancians) la infecció pot causar còlics abdominals intensos, diarrea amb sang i vòmits, i conduir a una malaltia potencialment mortal, com la SHU⁸. (5)

Figura 12: E. coli ampliada unes 7.000 vegades



Font: Educa Mais Brasil

Taula 2: Característiques taxonòmiques de l'E. Coli

Domini:	Eubacteria
Fílum:	Proteobacteria
Classe:	Gammaproteobacteria
Ordre:	Enterobacteriales
Família:	Enterobacteriaceae
Gènere:	Escherichia
Espècie:	E. Coli ((E. freundii))

Font: Educa Mais Brasil

Prevenció:

- Rentar-se les mans amb freqüència, sobretot abans de preparar o menjar aliments i després d'anar al lavabo.
- Evitar la carn crua o poc feta.
- Consumir els vegetals i hortalisses sense pell o rentar-los bé abans de menjar-los.
- Evitar els productes lactis no pasteuritzats i el suc no pasteuritzat.
- Evitar empassar aigua de llacs, estanys, rierols i piscines.

(19)

⁸ SHU: síndrome hemolítica urèmica

2.2. ANTIBIÒTICS

2.2.1 Què són?

Els antibiòtics són substàncies químiques produïdes per un microorganisme, o per compostos sintètics o semisintètics que poden matar o impedir el creixement dels bacteris donant l'oportunitat al sistema immunitari de destruir els gèrmens que queden i així, curar les infeccions.

Els antibiòtics més utilitzats en l'actualitat són aquells que han estat sintetitzats en laboratoris i utilitzen tant en medicina humana com en veterinària per al tractament i prevenció de les malalties que són produïdes únicament per **infeccions bacterianes** (pneumònies, infeccions urinàries, meningitis...) i no víriques (refredat comú, grip...).

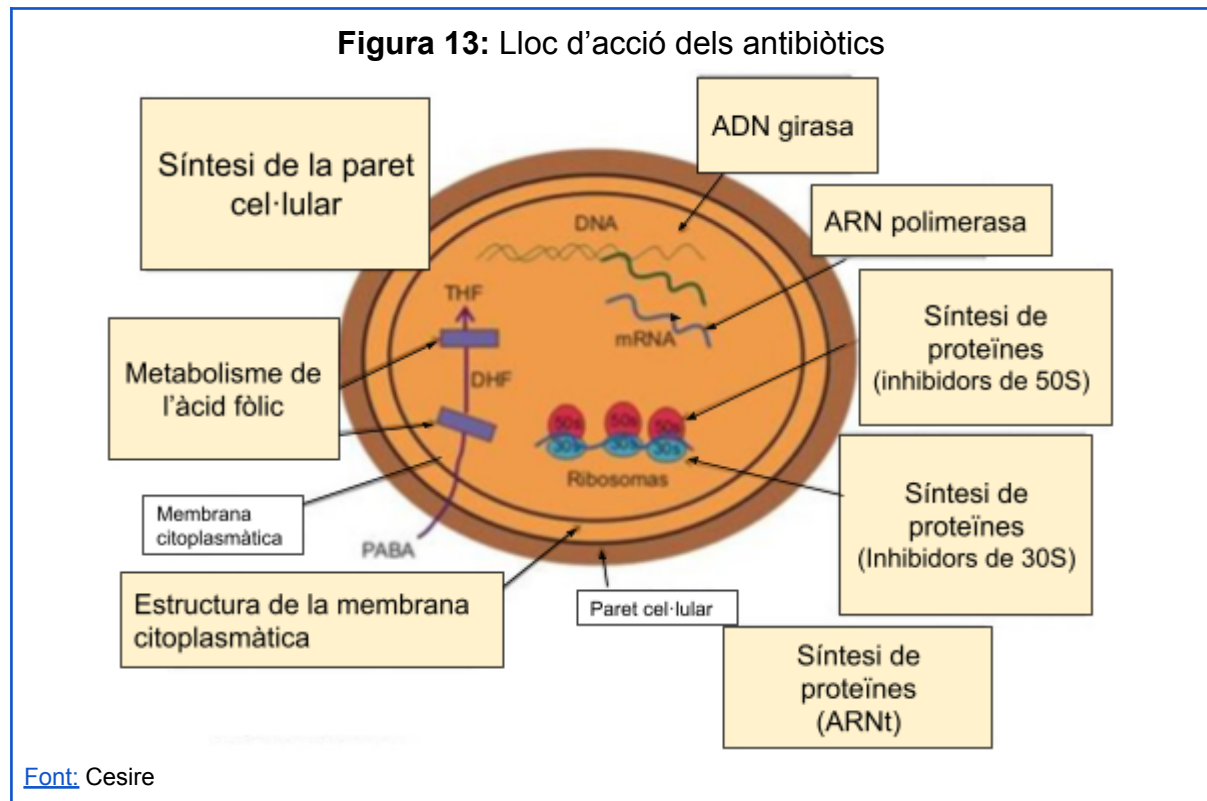
Gràcies a la seva eficàcia i seguretat han sigut molt populars. Tot i que són una excel·lent arma terapèutica, si es fan servir erròniament comportaran **conseqüències negatives** tant per la salut individual com per a la salut pública. (2)

L'origen dels antibiòtics pot ser:

- **Natural:** provenen de microorganismes com fongs o bacteris que es cultiven amb per obtenir l'antibiòtic.
- **Semi sintètic:** són molècules químiques modificades en laboratoris procedents d'un compost natural.
- **Sintètic:** són molècules químiques aïllades o produïdes en laboratoris.

2.2.2 Mecanismes d'acció

Els agents antimicrobians actuen per una sèrie de **mecanismes** dels quals alteren les funcions vitals de cada cèl·lula diana. Cada mecanisme actua en diferents regions de la cèl·lula. Aquests són:



Inhibició de la paret bacteriana

La paret cel·lular és una estructura específica dels bacteris i una diana perfecta pels antibiòtics. Els bacteris estan contínuament sintetitzant nous peptidoglicans i transportant-los al lloc adequat de la paret bacteriana formant més bacteris.

Els fàrmacs que actuen per aquest mecanisme **bloquegen** la síntesi del peptidoglicà, atacant els enzims implicats i **impedint** que la paret cel·lular es formi correctament, d'aquesta manera deixen la cèl·lula desprotegida de la pressió interna generada per les concentracions (molt més altes en l'interior) de proteïnes i altres molècules que es troben dins de la cèl·lula. Per tant, ja que els bacteris tenen una pressió osmòticament fràgil, es produeix la lisi cel·lular.

Aquest efecte el produeixen les penicil·lines i cefalosporines.

Inhibició de la síntesi de proteïnes

La síntesi de proteïnes es dona als ribosomes del bacteri, formats per dues subunitats: una de 50S i una de 30S.

Els antibiòtics que interfereixen en la síntesi de proteïnes actuen contra els ribosomes procariotes. La diferència entre els ribosomes procariotes 70S i els

ribosomes eucariotes 80S és la base de la toxicitat selectiva d'aquests antibiòtics. A causa d'aquesta diferència, els antibiòtics són capaços de diferenciar entre els ribosomes procariotes i els eucariotes i no perjudiquen les cèl·lules de l'hoste. Els antibiòtics que inhibeixen la síntesi de proteïnes maten directament al bacteri, ja que impedeixen el creixement i la seva reproducció.

Ex: aminoglicòsids i macròlids.

Inhibició de la síntesi de l'àcid fòlic

Tots els éssers vius necessiten àcid fòlic per sobreviure. Aquest àcid s'encarrega de funcions molt importants, per exemple la formació d'aminoàcids, de purines i pirimidines necessàries per a la replicació de l'ADN. Aquests antibiòtics actuen en la síntesi de l'àcid fòlic, per tant, impedeixen el creixement i la replicació bacteriana. Els antibiòtics que utilitzen aquest mecanisme tenen una toxicitat selectiva⁹, ja que les cèl·lules humanes no són capaces de produir l'àcid fòlic, sinó que l'ingerim en la nostra dieta, a diferència de les cèl·lules procariotes que el sintetitzen elles mateixes.

Ex: sulfamides i trimetoprim.

Inhibició del metabolisme dels àcids nucleics

La síntesi de molècules d'ADN i ARN consisteix en una sèrie de reaccions catalitzades per enzims. Si s'inhibeix un punt de la seqüència d'aquestes molècules, automàticament queda bloquejada la reacció.

La síntesi d'àcids nucleics és necessària tant en organismes procariotes que eucariotes, per tant, la toxicitat selectiva d'aquests antibiòtics és força limitada. Hi ha enzims essencials, que són diferents entre organismes procariotes i eucariotes, per tant, els antibiòtics d'aquest grup ataquen aquestes estructures específiques.

Ex: quinolones, tetraciclins i rifampicina

Alteració de la membrana plasmàtica

La membrana plasmàtica és una estructura vital per a la supervivència del bacteri. Constitueix una barrera de permeabilitat i s'encarrega de regular el pas de substàncies de la cèl·lula.

Hi ha alguns antibiòtics que inhibeixen el creixement bacterià perquè danyen els components de la membrana plasmàtica, destruint la seva permeabilitat selectiva i permetent l'entrada i sortida de molècules vitals sense cap control. Com a conseqüència, ions i macromolècules del bacteri s'escapen, no obté l'energia necessària i mor.

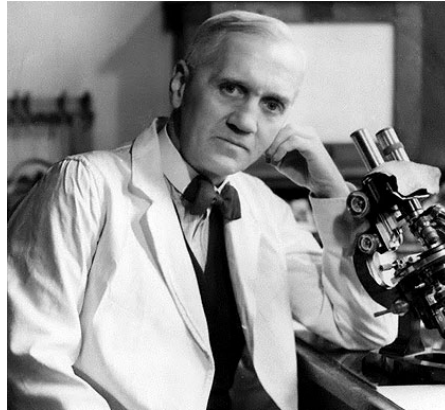
Ex: polimixina B i amfotericina B.

(13)

⁹ Toxicitat selectiva: una substància química serà nociva per a una matèria viva, però no per a altres formes de vida, si bé les dues poden coexistir pròximament.

2.2.3 Història i descobriment dels antibiòtics

El descobriment dels antibiòtics va ser un dels assoliments mèdics **més significatius** del segle 20. Abans d'aquest descobriment, la principal causa de mort en el món eren les malalties infeccioses. Alexander Fleming, biòleg, farmacòleg i professor de Bacteriologia, va ser qui va descobrir el primer antibiòtic durant el 1928, quan va tornar al laboratori (que no va ser netejat amb consciència) després d'uns dies de vacances. (4)



Alexander Fleming

Quan Fleming va tornar, va començar a netejar les plaques Petri amb les quals havia estat experimentant amb bacteris, concretament *Staphylococcus aureus*. Fleming va observar que aquella colònia de bacteris havia estat contaminada per un fong i que desprenia una substància capaç **d'inhibir** el creixement bacterià, és a dir, que el fong produïa una substància antimicrobiana (no havia crescut el cultiu al seu voltant).

Encara que, al cap de poc temps, va perdre una mica la confiança en qüestionar-se sobre la possibilitat d'utilitzar aquest fong com a antibiòtic i si era segur per al cos humà, les seves nombroses recerques, proves i assajos clínics li van donar la seguretat necessària per a desenvolupar i completar el descobriment.

Fleming va aïllar el fong i va provar la seva eficàcia contra diversos tipus de bacteris. Va identificar que el fong pertany a l'espècie *Penicillium notatum* i la nova substància descoberta va ser anomenada penicil·lina. En 1929 Fleming va publicar les seves troballes sobre la penicil·lina. Malgrat la importància potencial de la notícia, no va tenir èxit a aïllar la penicil·lina com un compost terapèutic, i durant la dècada següent, va enviar la floridura a qui li ho sol·licités amb l'esperança que un altre l'aconegués. (17)

Ernst Chain i Howard Florey, dos bioquímics de la Universitat d'Oxford, van aïllar el compost i el van aconseguir el 1939: van injectar a vuit ratolins amb una soca avirulent de *Streptococcus* i els quatre que van rebre la penicil·lina van sobreviure. No va ser fins a 1943 quan la penicil·lina es va sotmetre a assajos clínics. El seu primer ús a gran escala es va donar durant la Segona Guerra Mundial per a tractar als soldats ferits. L'estoc era suficient per a proveir la demanda de les forces aliades, i va anar en el front on la penicil·lina va acabar demostrant el seu incommensurable valor: mentre en la Primera Guerra Mundial la mortalitat per pneumònia bacteriana va ser del 18 %, en la Segona va caure a menys de l'1 %. (4)

En 1945, el Premi Nobel de Medicina es va atorgar conjuntament a Sir Alexander Fleming, Ernst Boris Chain i Sir Howard Walter Florey, «pel descobriment de la penicil·lina i el seu efecte curatiu en diverses malalties infeccioses» i iniciar l'era dels antibiòtics. (10)

Des de llavors, els antibiòtics relacionats amb la penicil·lina continuen estant entre les drogues més usades i que salven milions de vides en el tractament de les infeccions.

2.2.4 Classificació

2.2.4.1 Segons l'espectre d'acció

Antibiòtics d'ampli espectre:

Es refereix a un antibiòtic que actua contra una àmplia gamma de bacteris patògens, tant contra bacteris grampositius com gramnegatives. Són molt potents i s'empren en casos específics.

Ex: ampicil·lina

Antibiòtics de baix espectre:

Afecten només a un grup reduït d'espècies bacterianes, és a dir, són eficaces contra famílies específiques i no són actius contra la gran part de la microbiota que protegeix el cos humà.

Ex: penicil·lina

(21)

2.2.4.2 Segons l'efecte de l'antibiòtic

→Antibiòtics bactericides:

Provoca la mort dels bacteris de manera irreversible. Trobem diferents grups d'aquest antibiòtic:

Beta-lactàmics

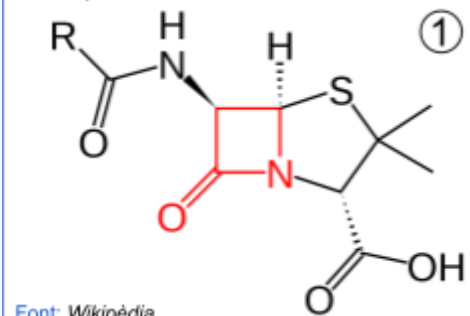
Els antibiòtics betalactàmics constitueixen la família més nombrosa d'antimicrobians i la més utilitzada en la pràctica clínica, però la progressiva aparició de resistències limita el seu ús empíric i la seva eficàcia en determinades situacions.

El mecanisme de la lactama d'acció depèn de la capacitat del grup funcional per unir-se als enzims implicats en la síntesi de peptidoglicà, és a dir, actuen inhibint l'última etapa de la síntesi de la paret cel·lular bacteriana. Es tracta d'antibiòtics d'acció bactericida lenta, amb activitat dependent del temps, que en general tenen bona distribució i escassa toxicitat.

La seva estructura consisteix en un anell heterocíclic amb radicals dels quals depenen de la seva naturalesa es diferencien les molècules.

Figura 14: Estructura química de la penicil·lina.

Anell β -lactam en vermell



Font: Wikipèdia

Glicopèptids:

Són antibiòtics naturals i semisintètics amb un estret espectre d'activitat de certes soques de microorganismes. Són compostos peptídics cíclics que exerceixen un efecte bactericida sobre els bacteris grampositius. El mecanisme d'acció dels antibiòtics en els microorganismes es pot explicar per la formació d'enllaços amb aminoàcids i el peptidoglicà de la paret cel·lular, suprimint d'aquesta manera la seva síntesi. Ex: la vancomicina i teicoplanina

Aminoglucòsids

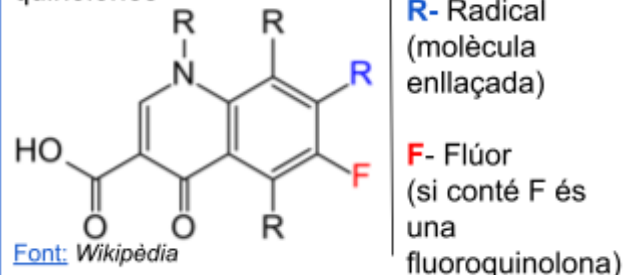
Són antibiòtics naturals i semisintètics amb un molt ampli espectre d'activitat, actualment s'utilitza en el tractament d'una varietat d'infeccions. Com bactericida, antibiòtics d'aquest grup són eficaços fins i tot en la immunitat fortament reduïda. El mecanisme d'acció dels antibiòtics en la cèl·lula microbiana és la formació d'enllaços covalents forts que impedeix la síntesi de proteïnes del bacteri. No s'entén completament aquest mecanisme efecte bactericida, ja que mata directament al bacteri en lloc d'inhibir el seu creixement. Ex: grup estreptomicina

Quinolones

Són antibiòtics d'ampli espectre que comparteixen una estructura central bicíclica. Gairebé tots els antibiòtics quinolones en ús són fluoroquinolones, que contenen un àtom de fluor en la seva estructura química.

Les quinolones actuen inhibint enzims (topoisomerases) indispensables en la síntesi de l'ADN i probablement per fragmentació de l'ADN cromosòmic. Tenen una activitat bactericida que depèn de la concentració. Ex: grup norfloxacin

Figura 15: Estructura essencial de totes les quinolones



Polimixines

Són antibiòtics que actuen depenent en funció de la concentració i de la sensibilitat del microorganisme. Exerceixen les seves accions, actuant sobre la membrana cel·lular dels bacteris Gram negatives, modificant la permeabilitat i inestabilitat la paret cel·lular fins a la lisi bacteriana.

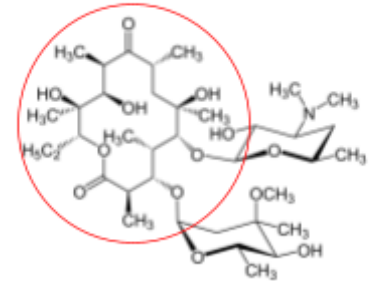
→Antibiòtics bacteriostàtics:

És aquell que no destrueix o mata els bacteris, però sí deté el seu creixement, de tal manera que acaben morint sense reproduir-se.

Macròlids

Són antibiòtics naturals amb una estructura cíclica. La seva estructura química representa un anell de lactona i restes de carbohidrat. A partir del nombre d'àtoms de carboni en l'anell dependrà de les propietats del fàrmac. El mecanisme d'acció de l'antibiòtic en la cèl·lula microbiana és fent-lo reaccionar amb ribosomes i, per tant violació de la síntesi de proteïnes a la cèl·lula del microorganisme mitjançant la inhibició de noves reaccions. Ex: grup eritromicina

Figura 16: Estructura química de l'Eritromicina
Anell macròlid encerclat



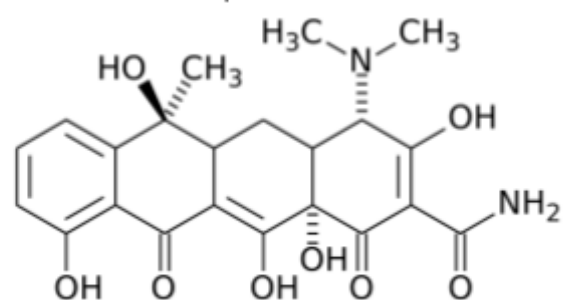
Font: Wikipèdia

Tetraciclines

Són antibiòtics naturals o semisintètics, que abasten un ampli espectre en la seva activitat antimicrobiana. La seva estructura química és tetracíclica (d'on deriva el seu nom).

Les tetraciclines actuen fixant-se a la subunitat 30S del ribosoma impedit l'accés dels ARN, llavors no poden unir-se a la proteïna en creixement. En conseqüència, la síntesi de proteïnes es deté, ocasionant la mort cel·lular del bacteri. Ex: clortetraciclina, tetraciclina.

Figura 17: Estructura química de la Tetraciclina



Font: Wikipèdia

Cloramfenicol

És un antibiòtic d'ampli espectre. Actuen inhibint la síntesi de proteïnes de les cèl·lules bacterianes. El cloramfenicol s'uneix a la subunitat 50S dels ribosomes bacterians, així impedit la formació d'enllaços peptídics.

Clindamicina, lincomicina.

La clindamicina és un derivat semisintètic derivat de la lincomicina. La clindamicina s'uneix a les subunitats 50S dels ribosomes bacterians, inhibint la síntesi de proteïnes. El resultat depèn de la seva concentració en el lloc de la seva actuació i de la susceptibilitat del microorganisme.

Sulfamides

Són antibiòtics sintètics d'ampli espectre, inicialment amb activitat enfront d'una gran varietat de microorganismes grampositius i gramnegatius però amb posterior desenvolupament d'àmplia resistència. El seu mecanisme d'acció es basa en la inhibició de la síntesi dels àcids nucleics bacterians.

2.2.5 Efectes secundaris

Els antibiòtics actuen majoritàriament contra els bacteris causants de la infecció, però també poden afectar, en menor grau, a l'ésser viu que els conté. És a dir, són tan incidents que poden generar reaccions adverses a l'organisme afectat.

En general no tenen gaire importància, tot i que en alguns casos produeixen lesions serioses o irreversibles.

Els efectes secundaris dels antibiòtics **varien** de lleus a molt severs. Un dels efectes secundaris comuns inclouen:

- Diarrea

Els fàrmacs s'encarreguen de matar bacteris de tota mena, entre les quals s'inclouen les patògenes (que produeixen malalties) i les que viuen en la microbiota intestinal.

Per tant, els antibiòtics poden arribar a pertorbar l'equilibri normal dels microorganismes de la flora intestinal.

Així, és possible que redueixin el nombre de bacteris beneficiosos o augmentin les poblacions de paràsits que provoquen diarrea.

També poden haver-hi altres efectes lleus com:

- Granellada¹⁰
- Nàusees
- Infeccions per càndida.

Els efectes secundaris més greus poden incloure:

- Infeccions per *Clostridium difficile*¹¹
- Reaccions al·lèrgiques greus i potencialment mortals.

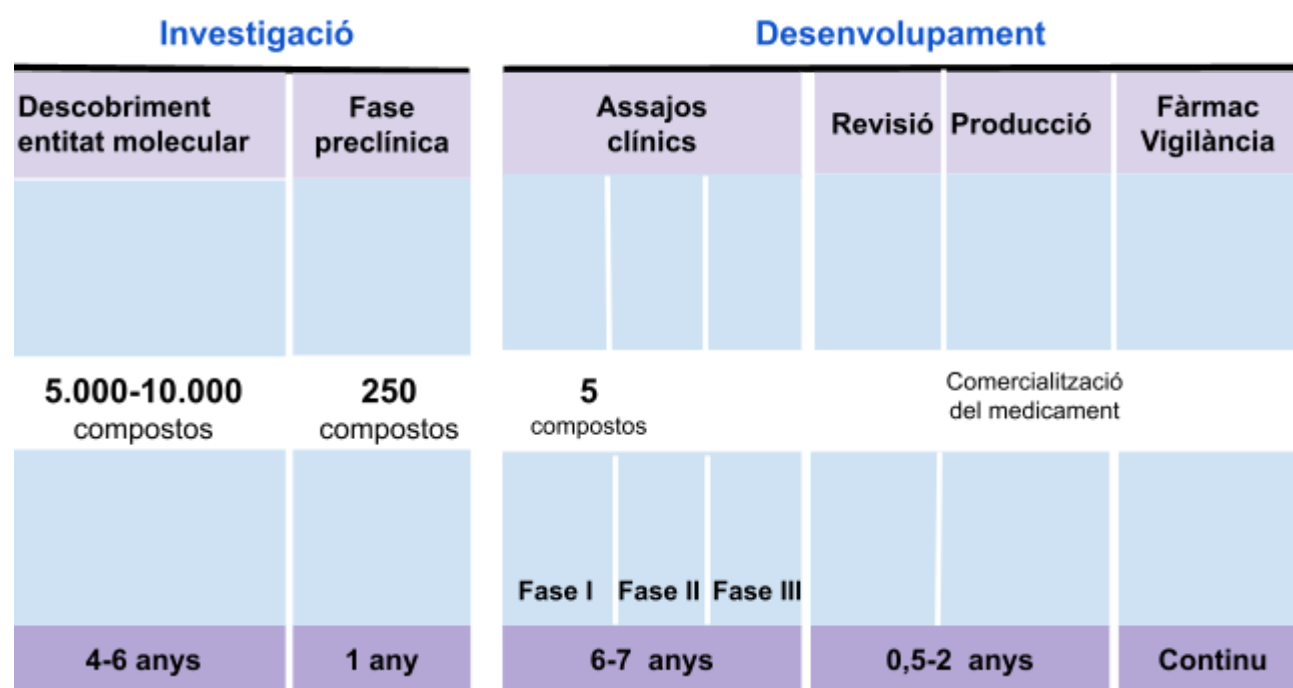
(21)

¹⁰ Granellada: àrea en la pell que està irritada o inflamada.

¹¹ *Clostridium difficile*: una espècie de bacteri que pot causar diarrea i afeccions intestinals més serioses, com la colitis.

2.2.6 Quant de temps es triga a desenvolupar un medicament?

Figura 18: Esquema sobre la durada d'una investigació i desenvolupament d'un medicament.



Font: Extret de *FarmaIndustria*

El descobriment d'un nou fàrmac comença al laboratori, els investigadors identificaran una diana específica i aquesta serà l'objectiu al qual es dirigirà la nova molècula o fàrmac que posteriorment es desenvoluparà.

Aquí poden sorgir els primers obstacles per al descobriment d'un nou medicament, perquè a vegades la diana no són els adequats.

El següent pas és la fase preclínica, que implica l'assaig del compost en organismes vius i estudis sobre farmacologia i toxicologia, entre altres.

Les companyies farmacèutiques només per aquestes dues fases necessiten entre 5 i 7 anys per a completar aquestes dues primeres etapes.

Una vegada superats aquests passos previs comença el que es coneix com a fase clínica i és quan dona principi l'assaig en el qual, per primera vegada, participaran persones.

S'ha de tenir en compte també que el procediment administratiu per a l'aprovació d'una nova teràpia, ja que triga d'uns 12 a 18 mesos.

2.2.7 Alternatives per destruir els bacteris

Hi ha altres substàncies, com els biocides, i agents infecciosos, com els bacteriòfags, que també són capaços d'inhibir el creixement d'aquests microorganismes.

Biocides

Els biocides són totes aquelles substàncies que serveixen per destruir, contrarestar, neutralitzar, exercir una acció, controlar i alterar el creixement per mitjans químics o biològics d'organismes vius. Avui dia, s'utilitzen comunament en agricultura, silvicultura¹², control de plagues, medicina, i fins i tot, per ús domèstic.

Aquests són específics per atacar a cada espècie d'organismes; ja siguin insectes, herbes, mamífers, peixos o bacteris. O també per atacar organismes que destrueixen recursos naturals, fan malbé aliments o que malden i destrueixen collites.

Els biocides no són necessàriament verins químics, però sovint són tòxics o nocius i poden produir intoxicacions si no són aplicats adequadament. (12)

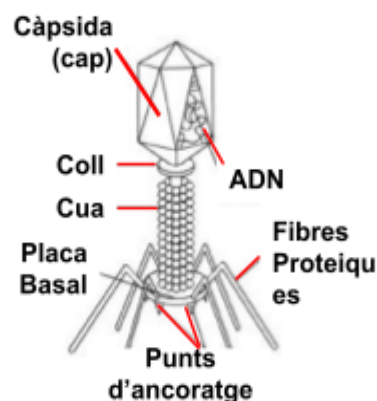
Bacteriòfags

Els bacteriòfags són virus que **infecten** els bacteris i els maten. Estan presents abundantment en la natura i, per tant, es detecten sovint en la superfície de carns fresques, peix i altres aliments. L'ús de bacteriòfags en el control biològic de la cadena alimentària per inhibir i erradicar els bacteris patògens o de descomposició dels aliments i per reduir la resistència als antibiòtics, atrau de manera creixent l'interès d'investigadors i de la indústria.

Els diferents bacteriòfags funcionen contra bacteris específics. Quan un bacteriòfag es troba amb el seu bacteri específic, es fixa a la paret cel·lular, la penetra i hi introdueix l'ADN, i destrueix la capacitat del bacteri per funcionar o duplicar-se.

Es comprenen d'una càpsula de la proteïna al voltant d'un genoma de l'ARN o de l'ADN. L'estructura del bacteriòfag pot incloure les diverses característiques per a infectar la cèl·lula. (12)

Figura 19: Components estructurals d'un bacteriòfag



Font: Mónica Gómez Vadillo, Ecotoxan

¹² silvicultura: gestió de masses forestals

2.3. RESISTÈNCIA BACTERIANA

2.3.1 Què és la resistència als antibiòtics?

La resistència a un antibiòtic es produeix quan el bacteri és capaç de sobreviure i créixer en **presència** d'un o més antibiòtics. Quan succeeix això, les malalties originades per microorganismes no responen als tractaments disponibles, ja que aquests s'han fet resistents i continuen causant la infecció. Així doncs, són els microorganismes els que es fan resistents als antibiòtics i no les persones o els animals.

Hi ha dos tipus de resistència:

- La resistència pot ser **natural**:
El desenvolupament de resistències és comuna en la naturalesa, pot ser produïda per selecció natural. Els bacteris que tenen resistència natural, sempre han sigut resistents a l'antibiòtic, ja que és una característica constant de la soca bacteriana, és a dir, ve determinada genèticament.
- També pot ser una resistència **adquirida**:
És la capacitat d'un microorganisme a resistir a un antibiòtic al qual anteriorment era sensible. Aquests canvis es produeixen espontàniament, per mutacions genètiques que es poden transmetre de generació en generació o per fenòmens de parasexualitat bacteriana a través de la conjugació, transformació o transducció. (7)

2.3.2 Mecanismes de resistència

Els bacteris, per la seva tremenda capacitat d'adaptació, es poden fer resistents als antibiòtics desenvolupant mecanismes de resistència que impedeixen a l'antibiòtic exercir el seu mecanisme d'acció. Els MECANISMES DE RESISTÈNCIA dels bacteris són fonamentalment tres: (13)

1. Inactivació de l'antibiòtic per enzims:

El bacteri produeix enzims que inactiven l'antibiòtic. Les més importants i produïdes per molts bacteris són les betalactamases que hidrolitzen¹³ la unió peptídica i trenquen anell β -lactàmic, característic dels antibiòtics β -lactams.

També hi ha enzims modificants d'aminoglucòsids encara que no és el seu principal mecanisme de resistència, també el cloramfenicol, les tetraciclins i els macròlids poden ser inactivats per enzims.

¹³ Hidrolitzar: descompondre una substància per hidròlisi

2. Modificacions bacterianes que impedeixen l'arribada de l'antibiòtic al punt diana:

El segon mecanisme es basa en una sèrie de **mutacions** dels components de la membrana o de la paret cel·lular, que poden afectar els receptors bacterians específics pels antimicrobians. Els bacteris poden produir mutacions en les purines de la paret i impedir l'entrada de certs antibiòtics (betalactàmics) o alteracions en els sistemes de transport (aminoglucòsids en les anaerobiosis). (13)

- **Alteració de la membrana plasmàtica externa**

La membrana externa conté purines, unes proteïnes que actuen com a canals que regulen l'entrada i sortida de substàncies. Una alteració en la conformació d'aquestes proteïnes poden impedir l'accés dels antibiòtics.

- **Alteració dels sistemes de transport**

En altres ocasions poden provocar la sortida de l'antibiòtic per un mecanisme d'expulsió activa, impedit que s'acumuli a bastament perquè actuï eficaçment.

3. Alteració per part del bacteri del seu punt diana

Aquest mecanisme consisteix a modificar, en aquest cas **impedint** o **dificultant** el lloc d'acció de l'antibiòtic. Existeixen diverses estratègies per aconseguir aquest objectiu, des de la modificació de l'estructura cel·lular, fins a l'adquisició d'un gen que codifiqui per la creació d'un substitut de la diana original. Per exemple:

- Les alteracions a escala de l'ADN girasa¹⁴ (resistència de quinolones)
- Alteracions de l'ARNr¹⁵ 23S (macròlids) dels enzims PBPs¹⁶ necessàries per a la formació de la paret cel·lular (resistència a betalactàmics).

(13)

Un mateix bacteri pot desenvolupar diversos mecanismes de resistència enfront d'un o molts antibiòtics i de la mateixa manera un antibiòtic pot ser inactivat per diferents mecanismes de diverses espècies bacterianes, i tot això complica en gran manera l'estudi de les resistències dels bacteris als diferents antimicrobians.

¹⁴ ADN girasa: és una de les topoisomerases (enzims) d'ADN que actua durant la replicació de l'ADN.

¹⁵ ARNr: ARN ribosòmic

¹⁶ PBP: proteïnes fixadores de penicil·lina

2.3.3 Propagació i evolució de la resistència bacteriana

La resistència adquirida ha augmentat des de l'ús d'antibiòtics. L'ús inadequat dels antibiòtics crea condicions favorables a l'aparició i propagació de bacteris resistents, pel fet que aquests exerceixen una pressió selectiva sobre els patògens. D'aquesta manera han mort les soques sensibles i han sobreviscut les resistents. Aquest fenomen s'accentua a causa de:

- Un ús abusiu i inadequat dels antibiòtics
- Durada incorrecta del tractament
- Falta de control per a evitar la propagació i el contagi de les malalties.
- Un ús indiscriminat dels antibiòtics en agricultura i ramaderia

(1)

Figura 20: Traducció del que va dir Fleming en una entrevista poc després del Premi Nobel de 1945.

"La persona desconsiderada que jugui amb el tractament amb penicil·lina és moralment responsable de la mort d'una persona que sucumbeixi a la infecció amb un organisme resistent a la penicil·lina.

Espero que aquest mal pugui evitar-se"

Maryn McKenna. *TED talks*

Font: pròpia

Administració d'antibiòtics a animals sans

L'ús indegut i desregulat d'antimicrobians en la indústria alimentària, amb valors de consum molt superiors als de l'ús humà, amb altres finalitats que el de tractament d'infeccions, ha provocat una greu amenaça relacionada amb la resistència dels bacteris als antibiòtics, que l'OMS considera un dels majors desafiaments sanitaris de l'actualitat. La meitat dels antibiòtics que s'utilitzen al món utilitzen en el sector animal, principalment per a estimular el creixement d'exemplars sans.

(1)

Estudis realitzats per *The Lancet Planetary Health* i que compten amb el suport i recomanació per l'OMS indiquen que la restricció en l'ús dels antibiòtics en animals per al consum humà redueix el desenvolupament de la resistència fins a un 39 %.

Cal dir que, a Europa, l'ús d'antibiòtics per a afavorir el creixement dels animals està prohibit des de 2006. Tanmateix, això no és així en altres regions del món on encara es poden afegir a la dieta d'animals sans, per ús com a agents promotores del creixement.

Com a conclusió, el bestiar continua estant exposat a quantitats d'antibiòtics superiors a les necessàries i la seva manera d'ús és millorable. A més, molts dels antibiòtics emprats en veterinària s'utilitzen també en medicina humana, fins i tot alguns dels considerats críticament importants per a la salut de les persones.

Això genera el possible reservori de bacteris resistents a aquests antibacterians en el bestiar, que després poden passar a l'home per diferents vies i progressar més ràpidament. Aquestes vies són:

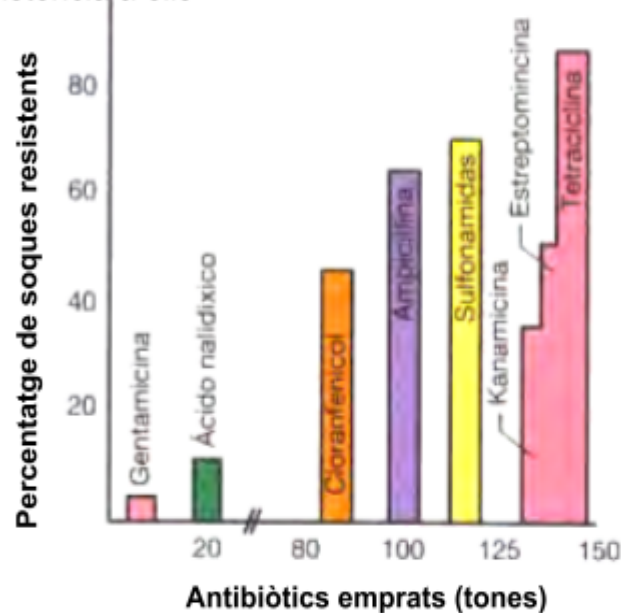
- A través dels aliments.
- Per contacte directe amb els animals.
- A través del medi ambient.

S'ha de continuar treballant enfront del problema global de la resistència per la seva ràpida propagació a tot el món a nivells perillosos: Dia rere dia estan apareixent nous mecanismes de resistència que posen en perill la nostra capacitat per a tractar les malalties infeccioses comunes.

Podem observar en la gràfica que els antibiòtics que s'han utilitzat en major quantitat són els que presenten un major nombre de soques resistents a ells.

Això mostra que l'abús dels antibiòtics ha tingut un efecte de pressió selectiva sobre els microorganismes.

Figura 21: Relació entre l'abús dels antibiòtics i la resistència a ells



Font: Madigan Michael T. Brock, *biología de microorganismos*. 10e

Conseqüències de la resistència bacteriana

Segons l'OMS «la resistència als antibiòtics és avui una de les majors amenaces per a la salut mundial, la seguretat alimentària i el desenvolupament.»

Taula 3: Cronologia de la resistència als antibiòtics

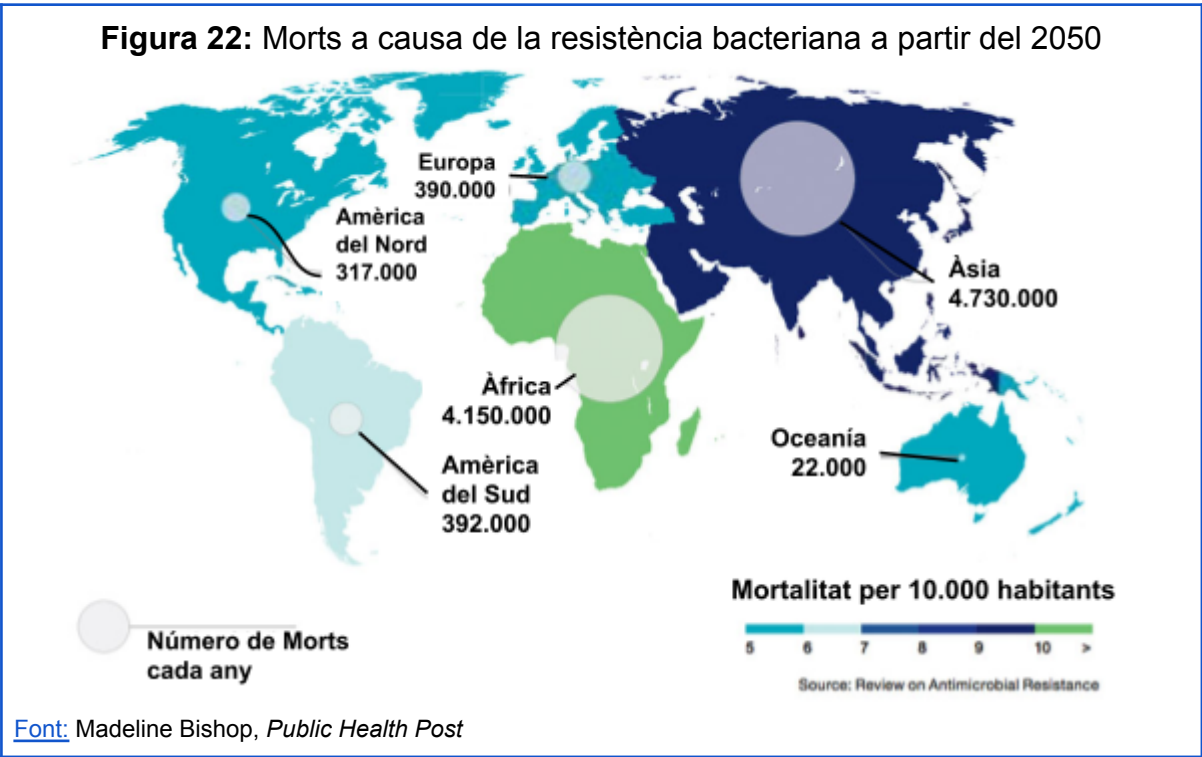
L'aparició de resistències bacterianes obliga la recerca constant de noves formes antibiòtiques: mentre les companyies farmacèutiques descobreixen nous antibiòtics, van anant apareixent resistències a ells.

Antibiòtic	Descobriment	Introducció	Resistència
Penicil·lina	1928	1941	1954
Estreptomicina	1944	1947	1956
Tetraciclina	1946	1948	1956
Eritromicina	1952	1955	1956
Vancomicina	1956	1972	1987
Gentamicina	1963	1967	1968
Fluoroquinolones	1978	1982	1985

Font: Portalfarma

Si no es prenen mesures urgents, en 2050 serà la principal causa de mort en el planeta. Moltes infeccions comunes deixaran de tenir cura i podrien ser mortals. Els tractaments de càncer i els trasplantaments d'òrgans serien perillosos.

(Madeline Bishop, Public Health Post)



No és únicament un problema del futur. Els estudis realitzats pel Centre Europeu per a la Prevenció i el Control de Malalties (ECDC) conclouen que l'impacte sobre la salut és semblant a les tres principals malalties infeccioses: grip, sida i tuberculosi.

Segons l'estimació realitzada en un estudi de l'ECDC publicat en *The Lancet Infectious Diseases*, el major realitzat fins avui per aquesta institució, les infeccions per bacteris resistents als antibiòtics van causar 33.000 morts en 2015 a Europa. L'estudi assenyala que el 75 % dels casos deriva d'infeccions relacionades amb l'assistència sanitària i el 39 % d'infeccions provocades per bacteris resistents a antibiòtics d'última línia com la colistina i els carbapenems, d'importància crítica per a la salut humana. En el cas d'Espanya, la xifra anual de morts atribuïbles a infeccions per bacteris resistents ascendeix a 3.000.

L'Organització per a la Cooperació i el Desenvolupament Econòmic (OCDE) afirma que hi ha un ràpid increment de la resistència als antibiòtics amb un informe que ens descriu que Espanya, França, Estats Units, Grècia i Portugal presenten major resistència als antibiòtics.

Per altra banda, dels països que han registrat menor resistència als medicaments trobem Dinamarca, Suècia, Finlàndia, Austràlia i Alemanya. Amb un increment lleugerament més alt d'aquests països trobem el cas de Regne Unit, Àustria, Itàlia i Islàndia.

L'informe ressalta que els països amb el consum més baix coincideixen amb aquells que han registrat una menor resistència als antibiòtics.

Avui dia un número sense precedents de països vigila el fenomen de resistència als antibiòtics i proporciona informació connexa¹⁷, la qual cosa constitueix un avanç fonamental en la lluita contra la resistència als antimicrobians a tot el món. No obstant això, la informació que han facilitat apunta al fet que en un nombre preocupant de bacteris patògens cada vegada s'observa més resistència als fàrmacs que s'utilitzen per a eliminar-les. «A mesura que hem recopilat més dades científiques, ens hem adonat amb major claredat i amb creixent preocupació de la velocitat a la qual antibiòtics fonamentals estan deixant de ser eficaços a tot el món», va apuntar el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de l'OMS.

¹⁷ Sistema Mundial de Vigilància de la Resistència i l'Ús dels Antibiòtics (GLASS) en què els països recopilen dades i permet una visió més completa d'aquest fenomen.

3. PART PRÀCTICA

3.1 PRÀCTICA AL LABORATORI:

3.1.1. Objectiu principal

Comprovar si augmenta la resistència bacteriana en duplicar la concentració d'antibiòtic administrat al bacteri en les mateixes condicions d'estudi.

Un augment en la concentració d'antibiòtic, afavoreix la resistència bacteriana?

HIPÒTESI:

Augmenta la resistència bacteriana més de pressa, administrant una doble concentració d'antibiòtic als bacteris en les mateixes condicions d'estudi.

3.1.2. Conceptes generals

3.1.2.1. Antibiograma

Un dels altres objectius de la pràctica és saber com fer i interpretar la prova d'antibiograma. La pràctica al laboratori consistirà en l'elaboració de diferents antibiogrames per estudiar la relació entre la concentració d'un cert antibiòtic i la resistència per part d'un bacteri, concretament l'*Escherichia Coli*.

La prova d'antibiograma mesura la sensibilitat d'un bacteri enfront de diferents antimicrobians *in vitro* i, a partir d'aquests resultats prediu la seva eficàcia *in vivo*.

Amb un antibiograma es poden obtenir resultats qualitatius que indiquen si el bacteri és sensible o resistent a un antibiòtic. La interpretació dels resultats de l'antibiograma es realitza en funció dels valors establerts per diferents comitès, la *International Organization for Standardization*, va definir que una soca bacteriana és:

- Sensible: quan un aïllat bacterià és inhibit *in vitro* per una concentració d'un antibiòtic que s'associa a una alta probabilitat amb l'èxit terapèutic.
- Intermedi: quan un aïllat bacterià és inhibit *in vitro* per una concentració d'un antibiòtic que s'associa a un efecte terapèutic imprevisible.
- Resistent: quan un aïllat bacterià és inhibit *in vitro* per una concentració d'un antibiòtic que s'associa a una alta probabilitat amb el fracàs terapèutic.

També la prova d'antibiograma ens permet obtenir dades quantitatives (en µg/ ml o en mg/l) que determinen:

- **La concentració mínima inhibidora (CMI):** la mínima quantitat d'antimicrobià que és capaç d'impedir el creixement d'un microorganisme en unes condicions normals.
- **La concentració mínima bactericida (CMB):** la mínima quantitat d'antibiòtic de destruir el 99,9 % d'una mostra inoculada en condicions estandarditzades.

Es fa servir aquesta prova en el camp de la medicina per guiar al clínic en l'elecció del millor tractament individual, i controlar l'evolució de la resistència bacteriana. En el meu cas, l'elaboració d'aquestes proves em permetrà estudiar la sensibilitat del bacteri *E. Coli* a diferents concentracions d'un antibiòtic.

3.1.2.2. Com fer un antibiograma?

Per realitzar la pràctica seguiré els passos bàsics necessaris del CESIRE¹⁸ per dur a terme un antibiograma. Aquests són els següents:

1. Sembra de bacteris:
Transferència dels bacteris des dels cultius líquids mare a les plaques Petri amb agar. Amb un hisop s'escampa el bacteri de manera que quedi distribuït per tota la placa Petri i de seguida es tapa la placa per tenir-la el mínim de temps possible oberta.
2. Aplicació de diferents tractaments.
Es mullen els discs de paper de filtre amb el producte a testar. Cada un dels discs, agafat amb les pinces corresponents, es col·loca a la superfície d'agar de cada una de les plaques.
3. Incubar durant 24 h a 37 °C.
4. Mesurar l'amplada de la zona d'inhibició de creixement bacterià:
Mesurem la distància des del límit del disc de paper de filtre fins al límit interior del cultiu bacterià.
5. Isolar, cada una de les plaques

3.1.2.3. Tipus de sembra en plaques Petri

- Sembra massiva: En el meu cas, he utilitzat aquest tipus de sembra que consisteix a escampar la meua mostra (líquida) amb l'espàtula de *Driglaski* per tota la superfície del medi de cultiu (en el meu cas agar en sang) aplicant un moviment en espiral.

¹⁸ CESIRE: Centre de Recursos Pedagògics Específics de Suport a la Innovació i la Recerca Educativa

Hi ha altres tipus de sembra com la sembra per immersió, la sembra en doble capa, la sembra en superfície, la sembra en estria o la sembra volumètrica.

3.1.2.4. Antibiòtic emprat

Amoxicil·lina

Medicament: "Amoxicilina Normon 500 mg càpsulas duras EFG"

L'amoxicil·lina és un antibiòtic semisintètic derivat de la penicil·lina. Actua contra un ampli espectre de bacteris, tant en Gram positives com en Gram-negatives. Com les altres penicil·lines, l'amoxicil·lina actua inhibint la paret bacteriana.

Figura 23: Amoxicil·lina



Font: pròpia

3.1.3. Material

UTENSILIS	MATERIALS
- Vas de precipitats - Vareta - Matràs aforat - Embut de canya llarga d'1 ml - Comptagotes - Tubs d'assaig - Hisops - Pipeta - Regle - Incubadora - Discs de paper de filtre - Pinces - Espàtula per sembrar: nansa de <i>Digralsky</i>	- Plaques Petri amb agar - Aigua destil·lada - Cultiu mare. De les soques bacterianes: <i>Echeriquia coli</i> - Sèrum fisiològic - Antibiòtic: Amoxicil·lina - Alcohol
	SEGURETAT
	- Bata - Guants de làtex

3.1.4. Procediment de la pràctica

(es va esterilitzar el material abans de començar)

Preparacions prèvies a l'inici

Es van elaborar solucions amb diferents concentracions d'antibiòtic:

Concentració de 2 mg/ml	Concentració d'1 mg/ml	Concentració de 0,5 mg/ml
Doble de la recomanada	Indicada pel prospecte	Meitat de la recomanada

- Es va agafar el vas de precipitats i afegit la quantitat d'antibiòtic desitjada
- Es va dissoldre el solut amb aigua destil·lada i remoure amb ajuda d'una vareta.
- Es va abocar la solució a un matràs aforat amb l'ajuda d'un embut de canya llarga que sobrepassi la marca d'enrasament. Per tenir una concentració més precisa es va rentar tant el vas de precipitats com la vareta i es va transferir el rentatge al matràs aforat.
- Es va afegir aigua destil·lada i amb el comptagotes s'acabava d'enrasar.

(per fer la solució de 2 mg/ml es va posar el doble d'antibiòtic i per fer la concentració de 0,5 mg/ml, es va dissoldre una mica de l'antibiòtic d'1 mg/ml fins a tenir la concentració desitjada)

Figura 23: Diferents concentracions d'antibiòtics



Font: pròpia

Prova de sensibilitat

(es va treballar amb un encenedor durant tot el desenvolupament)

- Amb un hisop es van agafar els bacteris del **cultiu mare** i introduït a un tub d'assaig que contenia sèrum fisiològic.

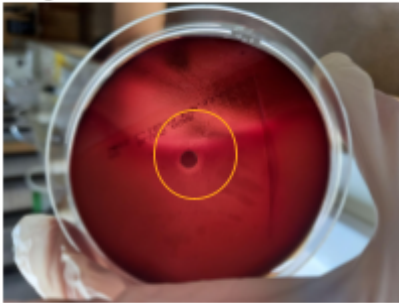
- Amb una pipeta es va succionar 1 ml, tot seguit es van transferir els bacteris a una placa Petri amb agar i amb l'ajuda d'una espàtula per sembrar es va acabar d'escampar els bacteris de manera que quedessin distribuïts per tota la placa.

Figura 24: sembra de bacteris



Font: pròpia

Figura 25: Disc amb antibiòtic



Font: pròpia

- Es van aplicar les tres concentracions d'amoxicil·lina.
(es van mullar amb les pinces els discs de paper de filtre i es van col·locar al centre de cada una de les plaques)

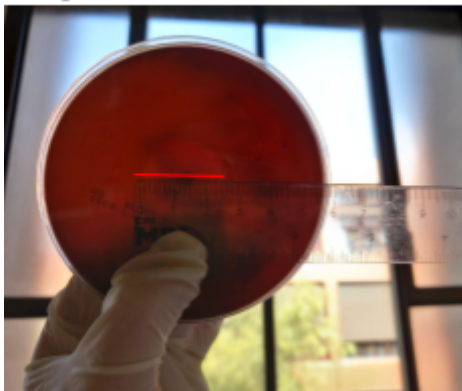
Figura 26: Plaques Petri a la incubadora



Font: pròpia

- Les plaques Petri van estar durant 24 hores a 37 °C a la incubadora.

Figura 27: Es mesura l'halo



Font: pròpia

- Es va mesurar l'halo d'inhibició, és a dir, el diàmetre de la zona del disc d'antibiòtic en el qual no es produeix un creixement bacterià.

Figura 28: S'aïllen els bacteris més resistents

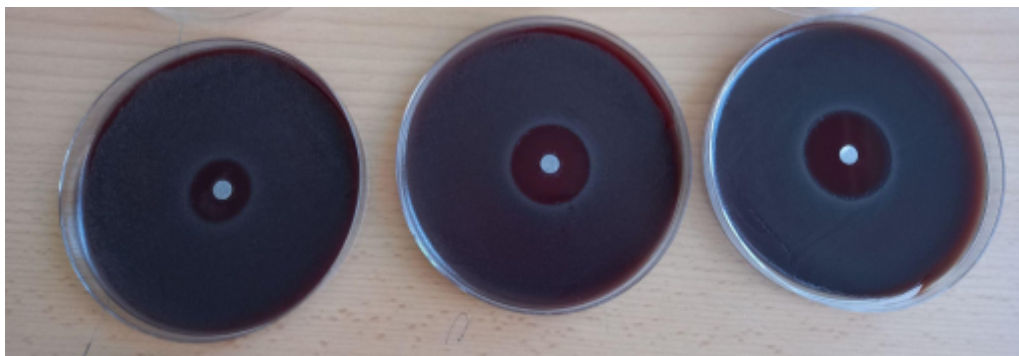


Font: pròpia

- Es va aïllar amb un hisop els bacteris més resistents de cada placa i es van introduir a un tub d'assaig que contenia sèrum fisiològic.
- Es van repetir els passos unes 6 vegades com a l'inici, però els bacteris que es van anar sembrant van ser els resistents que hi havia a l'anterior prova d'antibiograma.

Figura 29: DADES OBTINGUES

Prova 1:



Font: pròpia

Concentració 0,5 mg/ml Diàmetre→2 mm	Concentració 1 mg/ml Diàmetre→ 2,5 mm	Concentració 2 mg/ml Diàmetre→ 2,7 mm
---	--	--

Prova 2:



Font: pròpia

Concentració 0,5 mg/ml Diàmetre→ 1,5 mm	Concentració 1 mg/ml Diàmetre→ 2,1 mm	Concentració 2 mg/ml Diàmetre→ 2,4 mm
--	--	--

Prova 3:



Font: pròpia

Concentració 0,5 mg/ml Diàmetre→ 1,5 mm	Concentració 1 mg/ml Diàmetre→ 1,7 mm	Concentració 2 mg/ml Diàmetre→ 2,2 mm
--	--	--

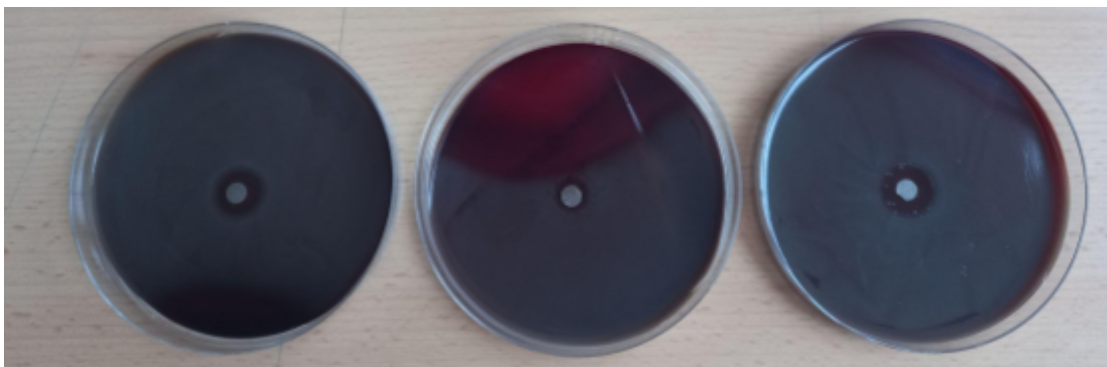
Prova 4:



Font: pròpia

Concentració 0,5 mg/ml Diàmetre→ 1,3 mm	Concentració 1 mg/ml Diàmetre→ 1,4 mm	Concentració 2 mg/ml Diàmetre→ 1,7 mm
--	--	--

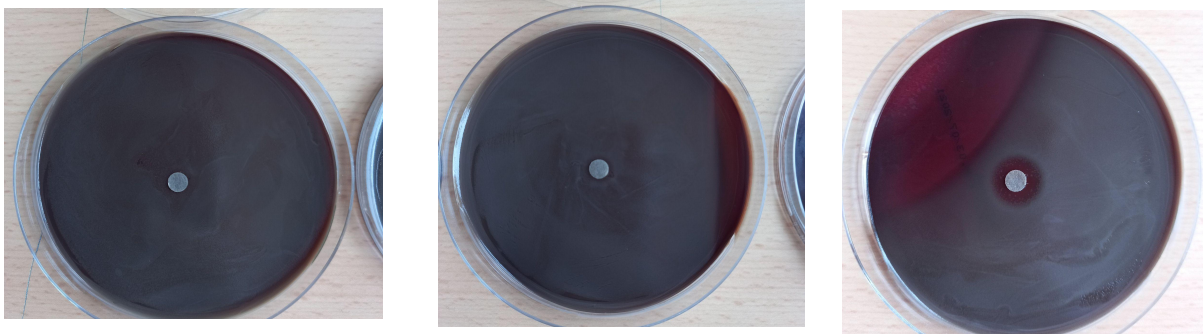
Prova 5:



Font: pròpia

Concentració 0,5 mg/ml Diàmetre→ 1,2 mm	Concentració 1 mg/ml Diàmetre→ 0,9 mm	Concentració 2 mg/ml Diàmetre→ 1,6 mm
--	--	--

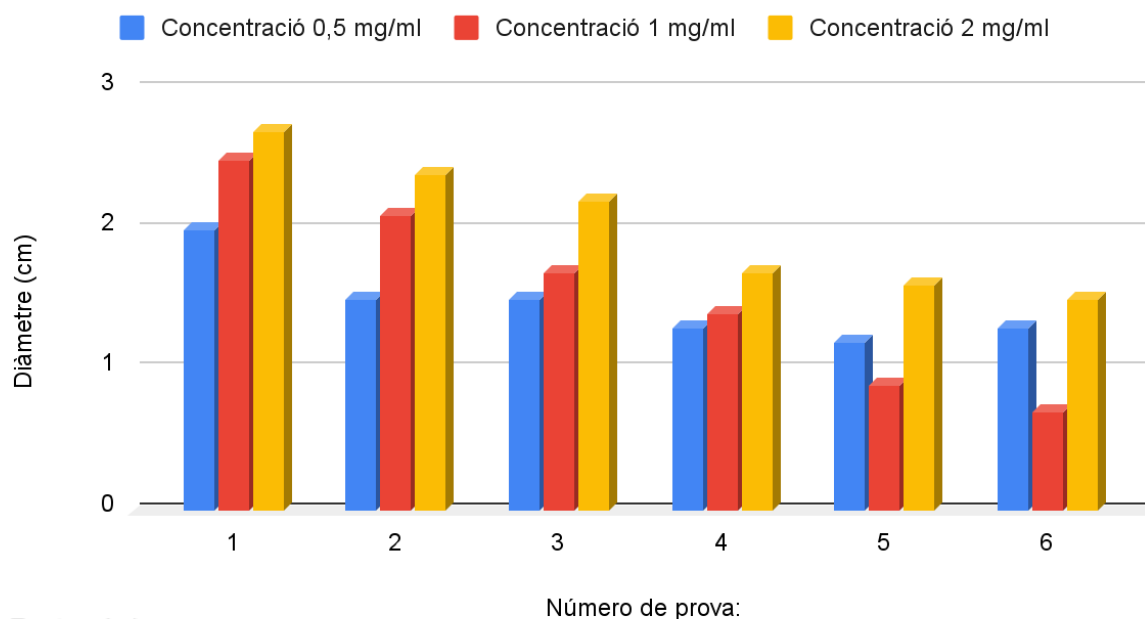
Prova 6:



Font: pròpia

Concentració 0,5 mg/ml Diàmetre→ 1,3 mm	Concentració 1 mg/ml Diàmetre→ 0,7 mm	Concentració 2 mg/ml Diàmetre→ 1,5 mm
--	--	--

Evolució de la resistència del bacteri E.Coli



Font: pròpia

Clarament es pot observar en la gràfica que l'antibiòtic ha anat perdent la seva capacitat d'inhibir el creixement bacterià de forma eficaç.

En la gràfica, «número de prova» representa la pressió selectiva que es va anar fent: recordem que es va anar agafant els bacteris més resistents de l'anterior per fer la següent, per exemple en la primera prova es va utilitzar la soca mare que no ha estat en contacte amb antibiòtics.

Administrant a la soca d'E. Coli una concentració de **0,5 mg/ml** s'observa que l'halo d'inhibició va baixant cada vegada a poc a poc fins a veure en les tres últimes proves uns resultats bastant similars. Aplicant una concentració d'**1 mg/ml** (la indicada pel prospecte) s'observa que l'halo va baixant amb un pendent més gran i definida que la primera, fins a acabar tocant el filtre, és a dir, ja no l'afecta l'antibiòtic en la sisena prova (és quan es va decidir tancar la pràctica de laboratori). Per la concentració de **2 mg/ml** es veu que hi ha una lleugera diferència en el pendent entre aquesta i la de concentració d'1 mg/ml; aquesta al començament l'acció de l'antibiòtic ha anat baixant, però en les últimes proves es veu que va anar sent estable.

Com a conclusió d'aquesta part, amb una concentració d'1 mg/ml els bacteris han adquirit resistència més ràpid que els altres amb una concentració de 0,5 mg/ml i 2 mg/ml administrada.

3.2. ENQUESTA: Què en sabem sobre la resistència bacteriana?

3.2.1. Objectiu d'aquesta pràctica

Conscienciar a la gent sobre la importància del mal ús dels antibiòtics i sobre les conseqüències que pot comportar. També, aportar coneixements sobre aquest tema, amb la finalitat de contribuir en la prevenció de l'aparició de resistències als bacteris.

3.2.2. Resultats de l'enquesta

Taula 4: Resultats de l'enquesta

Has escoltat alguna vegada sobre la resistència bacteriana?	Si (49,5%)	No (27%)	Pot ser, em sona (23,4%)	
Sobre quin tipus de microorganismes actuen els antibiòtics?	Virus (8,1%)	Fongs (0%)	Bacteris (64,9%)	Tots (27%)
Quina és la causa principal de la resistència als antibiòtics?	Apareix depenent de la persona (5,4%)	L'ús excessiu dels antibiòtics fa que perdi efectivitat (57,7%)	Els bacteris poden mutar i adquirir resistència (36,9%)	
Alguna vegada has deixat un tractament mèdic o t'has automedicat?	Sí (41,4%)	No (51,4%)	No, però ho faria (7,2%)	
Creus que és un tema important i que pot afectar considerablement en un futur a la nostra salut?	No, és un tema que es pot solucionar fàcilment (4,5%)	Sí, però no crec que sigui un problema gran (33,3%)	Soc conscient del problema que pot aportar a la nostra salut (62,2%)	

Font: pròpia

S'ha fet una enquesta a 111 persones, en la qual es pot observar la manca d'informació que es té sobre la resistència bacteriana, un 35% dels enquestats ha afirmat que els antibiòtics actuen contra infeccions víriques o contra tots els microorganismes. El més alarmant és que un 41,4% diu que hi ha hagut un moment en què ha deixat un tractament mèdic o s'hagi automedicat. Almenys un 62,2 % diu que és conscient del problema.

Per fer arribar aquest problema, he decidit fer un Pòster, amb la informació més important sobre la resistència bacteriana, on es veuen aspectes com de què són els antibiòtics, el seu ús, què és la resistència bacteriana, les seves causes i conseqüències, etc. Aquest Pòster va destinat als joves entre 12 i 18 anys, per això s'ha decidit col·locar-lo en les aules, principalment els laboratoris.

4. CONCLUSIÓ GENERAL

Pel que fa als meus objectius teòrics, els he complert tots:

- Un dels meus objectius era investigar els mecanismes de resistència per part dels bacteris als antibiòtics, gràcies a la part teòrica he pogut observar que parts de l'estructura dels bacteris, com la paret cel·lular, **són claus** per **protegir** a la cèl·lula de substàncies tòxiques, ja que aquests són llocs d'acció d'alguns antibiòtics.
- D'una altra banda, la recerca sobre els antibiòtics m'ha permès veure com i on actuen, per tal matar o d'impedir el creixement de les cèl·lules. Així doncs, la pèrdua d'eficàcia d'un antibiòtic implica a les farmacèutiques tornar a fer la recerca de nous antibiòtics eficients per als bacteris resistents, a més a més, avui dia ja es troben bacteris **multiresistents**, els quals tenen la capacitat de sobreviure en presència de 2 o més antibiòtics.
- Com he vist durant el treball, molts dels antibiòtics **utilitzats a major** escala són els que **presenten major resistència** en el món. La indústria **alimentària** també és un factor que **ajuda** a la **propagació** de resistències, l'ús d'antibiòtics per estimular el creixement i prevenir malalties d'animals sans fa que aquests desenvolupin bacteris resistents que després **passen als humans** a través de l'alimentació. Una altra part que he vist durant el treball que em va agradar i em sembla interessant, és la investigació dels **bacteriòfags** com a **alternativa** als antibiòtics, ja que són virus amb la capacitat d'infectar els bacteris i, com a conseqüència, matar-los.

Pel que fa a la part experimental, puc dir totalment que **no** s'ha complert la meua hipòtesi. Als resultats esperava que els bacteris amb una doble concentració d'antibiòtic administrat acabessin adquirint mecanismes de resistència **més ràpid** que els bacteris amb les altres concentracions, però no ha sigut d'aquesta manera. No obstant això, gràcies a aquesta part he pogut demostrar amb una pràctica pròpia la resistència bacteriana.

A partir dels resultats he pogut veure que la pèrdua d'efectivitat dels antibiòtics és **més que evident**. Per les tres concentracions diferents que he fet servir en la soca, es pot veure que, amb cada repetició que anava fent l'halo d'inhibició baixava en conseqüència a l'ús **repetitiu** i la **pressió selectiva** que exercia sobre aquests, és a dir, la força que produïa la soca per transformar-se. Com he dit abans, l'halo d'inhibició de la soca amb 1 mg/ml d'antibiòtic ha sigut la que ha tingut un descens més ràpid, no era el resultat que esperava, però sí que s'han complert les meves expectatives de com aniria la part experimental. Potser si hagués continuat fent més proves a la soca amb 2 mg/ml, hi haguera hagut un resultat més clar.

Cal tenir en compte que hi ha altres factors que poden haver alterat la pràctica, potser eren les condicions d'aquell moment en què es trobava la soca, la **temperatura**, o el **temps** d'incubació que es va deixar entre cada prova, entre d'altres. També sospito en el marge d'error que hi pot haver a l'hora de mesurar l'halo o a l'hora d'agafar els bacteris resistents.

Gràcies a l'enquesta, he pogut analitzar quins coneixements tenen els joves i adults sobre la resistència bacteriana. Bona part dels enquestats pensa que els antibiòtics actuen contra **infeccions víriques** o amb **tots** els microorganismes, un problema que pot portar a fer-ne un mal ús i prendre els antimicrobians sense consciència. Bona part de les persones **sap** que la **causa principal** és l'ús excessiu i repetitiu dels antibiòtics, així doncs sí que hi ha persones conscients de la ràpida propagació de resistències als antibiòtics.

L'aparició de resistències als antibiòtics és **inevitable**, ja que també pot ser per un procés natural, però la **velocitat** a la qual apareixen és **preocupant**, i això és degut a la falta d'informació que es té sobre aquest fenomen. A més, avui dia el ritme al qual es desenvolupen nous fàrmacs s'està **reduint** mentre la resistència no deixa de créixer. La resistència bacteriana es pot **alentir** si les persones ens adonem de l'amenaça que representa el seu mal ús.

5. DISCUSSIÓ

Com he dit a la introducció, aquest treball ha tingut limitacions. Si hagués de fer una segona part o una ampliació d'aquest treball, d'una banda repetiria la meua part pràctica unes dues vegades més. Així doncs, s'obtingueren resultats més específics i es podrà veure si les dades obtingudes surten igual per cada repetició.

I per una altra banda, faria una pràctica més quantitativa en la qual calcularia la velocitat de la pèrdua d'eficàcia per cada concentració d'antibiòtic, partint de bacteris sensibles com he fet en la meua pràctica. D'aquesta manera, amb la velocitat podria analitzar el pendent d'una gràfica en funció del temps i la pèrdua d'eficàcia i obtenir uns resultats més exactes.

6. BIBLIOGRAFIA

Bibliografia electrònica

- (1) Alós, J. (1 desembre 2015). *Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global* | *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. [en línia]. Elsevier. [Consultat: 28 febrer 2021]. Disponible a Internet:
<<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-bacteriana-los-antibioticos-una-S0213005X14003413>>
- (2) American Academy of Pediatrics. (21 novembre 2019). *La historia de los antibióticos*. [en línia]. HealthyChildren.org. [Consultat: 10 febrer 2021]. Disponible a Internet:
<<https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/treatments/Paginas/The-History-of-Antibiotics.aspx>>
- (3) Brasil, E. M. (21 juliol 2020). *Educa Mais Brasil - Bolsas de Estudo de até 70% para Faculdades – Graduação e Pós-graduação*. [en línia]. Educa Mais Brasil. [Consultat: 08 agost 2021] Disponible a Internet:
<<https://www.educamaisbrasil.com.br/enem/biologia/escherichia-coli>>
- (4) C. (1 juny 2021). *El descubrimiento de la penicilina: Historias para recordar*. [en línia]. CAEME. [Consultat: 11 agost 2021]. Disponible a Internet:
<<https://www.caeme.org.ar/historias-para-recordar-el-descubrimiento-de-la-penicilina/>>
- (5) Canet, J. J. (7 febrer 2019). *Escherichia Coli: características, patogenicidad y prevención (I)*. [en línia]. Blog sobre seguridad alimentaria. [Consultat: 08 agost 2021]. Disponible a Internet:
<<https://www.betelgeux.es/blog/2016/01/19/escherichia-coli-caracteristicas-patogenicidad-y-prevencion-i/>>
- (6) CEMA. (23 abril 2010). *Morfología Y Estructura Bacteriana*. [en línia] slideshare. [Consultat: 13 abril 2021]. Disponible a Internet:
<<https://es.slideshare.net/kevo147/morfologia-y-estructura-bacteriana>>
- (7) Cercenado, E. (1 agost 2009). *El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I)* | *Anales de Pediatría Continuada*. [en línia]. Elsevier. [Consultat: 29 agost 2021]. Disponible a Internet:
<<https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-el-antibiograma-interpretacion-del-antibiograma-S1696281809719274>>

- (8) Colom, T. J. M. (12 desembre 2010). *107- Parasexualitat en bacteris: la transformació*. [en línia] blogspot. [Consultat: 29 agost 2021]. Disponible a Internet: <<https://adn-dna.blogspot.com/2010/12/107-parasexualitat-en-bacteris-la.html>>
- (9) Equipo editorial, Etecé. (6 agost 2021). *Bacterias - Concepto, tipos, estructura y ejemplos*. [en línia]. Concepto. [Consultat: 28 febrer 2021]. Disponible a Internet: <<https://concepto.de/bacterias/>>
- (10) Flores, L. (13 setembre 2019). *Cómo se descubrió la penicilina*. [en línia]. ConcyTec. [Consultat: 11 agost 2021]. Disponible a Internet: <<https://www.fondecyt.gob.pe/fondecyt-informa/como-se-descubrio-la-penicilina>>
- (11) García Calleja, Javier. (27 desembre 2009). *La reproducción de las bacterias | La guía de Biología*. [en línia]. La guía. [Consultat: 13 abril 2021]. Disponible a Internet: <<https://biologia.laguia2000.com/microbiologia/la-reproduccion-de-las-bacterias>>
- (12) gencat. (28 desembre 2019). *Bacteriòfags*. Agència Catalana de Seguretat Alimentària. [en línia]. Agència Catalana de Seguretat Alimentària [Consultat: 27 agost 2021]. Disponible a Internet: <<https://acsa.gencat.cat/ca/detall/article/Bacteriofags>>
- (13) Generalitat de Catalunya. (2020 gener). MICROBIOLOGIA: Bacteris i antibiòtics. [en línia] Cursos IOC. [Consultat: 03 juliol 2021]. Disponible a Internet: <<https://educaciodigital.cat/ioc-batx/moodle/mod/book/view.php?id=12753&chapterid=8838>>
- (14) Jaimes, D. D. A. (1 juny 2012). *9.1.3 TRANSDUCCION*. [en línia]. blogspot. [Consultat: 20 abril 2021]. Disponible a Internet: <<http://alvaradodulcecita.blogspot.com/2012/06/913-transduccion.html>>
- (15) Khan Academy. (s. f.). *Redirecting*. [en línia]. Khan Academy [Consultat: 20 abril 2021]. Disponible a Internet: <<https://www.google.com/url?q=https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/gene-expression-and-regulation/mutations-ap/a/genetic-variation-in-prokaryotes&sa=D&source=editors&ust=1631307821628000&usq=AOvVaw3ghiJUjKWM8vX6ETUzJofF>>

- (16) Lúsar, A. C. (s. f.). *TEMA 3 - Creixement Microbiològic - Microbiologia General* - 363539 - UB. [en línia]. StuDocu. [Consultat: 23 abril 2021]. Disponible a Internet:
<<https://www.studocu.com/ca-es/document/universitat-de-barcelona/microbiologia-general/tema-3-creixement-microbia/6432484>>
- (17) Marqués, F. L. (23 octubre 2017). *Descubrimiento de la penicilina e invención de los antibióticos*. [en línia]. Clinic Cloud. [Consultat: 11 agost 2021]. Disponible a Internet:
<<https://clinic-cloud.com/blog/descubrimiento-penicilina-invencion-antibiotico>>
- (18) Megías, M. P. M. (7 març 2021). *La célula. 1. Introducción. Origen de los eucariotas. Atlas de Histología Vegetal y Animal*. [en línia]. Atlas de histología vegetal y animal. [Consultat: 15 març 2021]. Disponible a Internet:
<<https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/1-origen-eucariotas.php>>
- (19) OMS. (7 febrer 2018). *E. coli*. [en línia]. OMS [Consultat: 08 agost 2021]. Disponible a Internet:
<<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>>
- (20) sunnylaia (s. f.). *Captcha Challenge...* [en línia]. Quizlet. [Consultat: 10 setembre 2021]. Disponible a Internet:
<<https://quizlet.com/es/295563979/33-creixement-de-les-poblacions-bacterianes-flash-cards/>>
- (21) Webconsultas Healthcare. (2 agost 2021). *Cómo usar correctamente los antibióticos*. [en línia]. WebConsultas. [Consultat: 11 agost 2021]. Disponible a Internet:
<<https://www.webconsultas.com/belleza-y-bienestar/habitos-saludables/como-usar-correctamente-los-antibioticos-810>>
- (22) XTEC. (10 maig 2021). 6. *Regne Monera*. [en línia]. Naturalsom. [Consultat: 11 agost 2021]. Disponible a Internet:
<<https://blocs.xtec.cat/naturalsom/1r-eso/6-regne-monera/>>

Bibliografia (llibres)

- (23) A. PIERCE BENJAMIN (2006). *Genética. Un enfoque conceptual*. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.
- (24) ARENAL FRANCISCO; GARCÍA-VILLARACO ANA; LUCAS JOSÉ ANTONIO; AGUSTÍN PROBANZA (2007). *biología al alcance de TODOS*. Madrid: Pearson- Alhambra

- (25) CUELLO JOSEP; DOMÍNGUEZ ANTONI; PONS JORDI (2021). *Biologia 1 Batxillerat. Llibre de l'alumne*. Barcelona: Barcanova
- (26) CUELLO JOSEP; DOMÍNGUEZ ANTONI; PONS JORDI (2021). *Biologia 2 Batxillerat. Llibre de l'alumne*. Barcelona: Barcanova
- (27) NOVO VILLAYERDE FRANCISCO JAVIER; AYALA FRANCISCO JOSÉ (2011). *Genes, microbios y células*. 1ª ed. Barcelona: RBA
- (28) TORRALBA DÍAZ SARA; M.GASOL AIXALÀ ROSA (2013). *Operaciones básicas de laboratorio*. Barcelona: Altamar editorial, 2009

Documents electrònics

- (29) Luis Esaú López-Jácome, Melissa Hernández-Durán, Claudia Adriana Colín-Castro, Silvestre Ortega-Peña, Guillermo Cerón-González, Rafael Franco-Cendejas (2013). *Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología*. Vol. 3, Núm. 1. [Consultat: 11 agost 2021]. Disponible a Internet: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2014/ir141b.pdf?fbclid=IwAR3z9_ljzoGBF2taww_xeAuX2t1CkNP71GcChg-iew_43tDohre_o7mAInM>
- (30) Dra. Antònia Picornell Rigo (s.d.) *La mutació*. [Consultat: 11 agost 2021]. Disponible a Internet: <https://uom.uib.cat/digitalAssets/232/232379_3.pdf>

Figures

Figura 1

Grup Promotor Santillana (2021). *EUBACTERIS*. [Fotografia]. <http://cosmolinux.no-ip.org/recursos_aula/BIO2nBAT/Microbiologia/EUBACTERIS_paret_cel_lular_i_capsula2.pdf>

Figura 2

Raquel Parada Puig. (2021). *Bacterias Gram negativas*. [Fotografia]. <<https://www.lifeder.com/bacterias-gram-negativas/>>

Figura 3

J. Padial (2018). *¿Qué es una bacteria Gram positiva?*. [Fotografia]. <<https://curiosoando.com/que-es-una-bacteria-gram-positiva>>

Figura 4

J. Padial (2018). *¿Qué es una bacteria Gram positiva?*. [Fotografia]. <<https://curiosoando.com/que-es-una-bacteria-gram-positiva>>

Figura 5

Pedro Antonio J. (2019) *Células Procariotas*. [Fotografia].

<<https://www.educandose.com/celulas-procariotas/>>

Figura 6

s.f. (2019) ¿Qué son los ribosomas 70s y 80s? [Fotografia].

<<https://brainly.lat/tarea/13795225>>

Figura 7

Javier García Calleja (2009) *La guía de la biología*. [Fotografia].

<<https://biologia.laguia2000.com/microbiologia/la-reproduccion-de-las-bacterias>>

Figura 8

Khan Academy (s.d.) *Variación genética en procariontes*. [Fotografia].

<<https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/gene-expression-and-regulation/mutations-ap/a/genetic-variation-in-prokaryotes>>

Figura 9

Khan Academy (s.d.) *Variación genética en procariontes*. [Fotografia].

<<https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/gene-expression-and-regulation/mutations-ap/a/genetic-variation-in-prokaryotes>>

Figura 10

Josep M. Torra Colom (2010). *Parasexualitat en bacteris: la transformació*.

[Fotografia].

<<https://adn-dna.blogspot.com/2010/12/107-parasexualitat-en-bacteris-la.html>>

Figura 11

Margarita Stoytcheva (2013). *Curvatura de crecimientos de microorganismos*.

[Fotografia].

<https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Curva-de-crecimiento-de-microorganismos-modificada-de-Morales-2013_fig2_307924201>

Figura 12

Educa Mais Brasil (2020). *Bactéria que habita o intestino de alguns animais*.

[Fotografia]. <<https://www.educamaisbrasil.com.br/enem/biologia/escherichia-coli>>

Figura 13

CESIRE (s.d.). 4.8.3 *Què són els antibiòtics?*. [Fotografia].

<<https://sites.google.com/a/xtec.cat/infeccio-immunitat-i-ciencia-forense/4-8-prevencio-i-tractament-de-malalties/4-8-3-que-son-els-antibiotics>>

Figura 14

Viquipèdia (2021). *Beta-lactàmic*. [Fotografia].

<<https://ca.wikipedia.org/wiki/Beta-lact%C3%A0mic>>

Figura 15

Viquipèdia (2021). *Quinolona*. [Fotografia]. <<https://ca.wikipedia.org/wiki/Quinolona>>

Figura 16

Viquipèdia (2021). *Macròlid* [Fotografia].

<<https://ca.wikipedia.org/wiki/Macr%C3%B2lid>>

Figura 17

Viquipèdia (2021). *Tetraciclina*.

[Fotografia]. <<https://ca.wikipedia.org/wiki/Tetraciclina>>

Figura 18

s.f. (2020) *¿Cuánto tiempo se tarda (y por qué) en desarrollar un medicamento?* [Fotografia].

<<https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/cuanto-tiempo-se-tarda-y-por-que-en-desarrollar-un-medicamento/>>

Figura 19

Mónica Gómez Vadillo (2020). *Los diferentes organismos modelo. Capítulo 2: Virus Bacteriófagos*. [Fotografia].

<<https://ecotoxsan.blog/2018/06/06/los-diferentes-organismos-modelo-capitulo-2-virus-bacteriofagos/>>

Figura 21

MADIGAN MICHAEL T. (2003). *Brock biología de microorganismos 10° ed (fora de colecció)*. Amèrica: Prentice Hall

Figura 22

Madeline Bishop (2019). *Global Disruption of Antibiotic-Resistant Bacteria*. Public Health Post. [Fotografia].

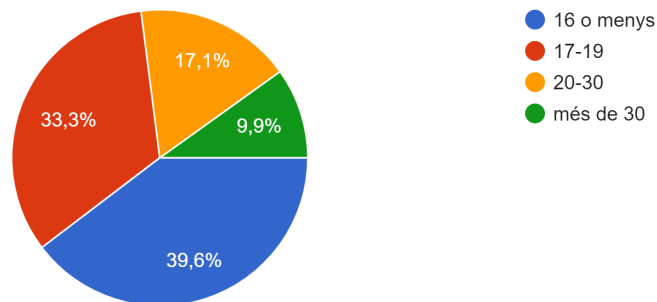
<<https://www.publichealthpost.org/databyte/antibiotic-resistant-bacteria/>>

7. ANNEXOS

Enquesta

Quina edats tens?

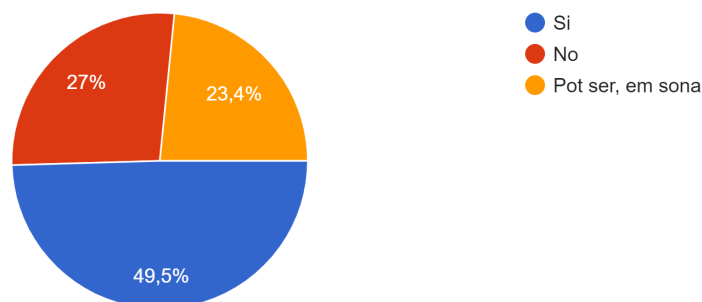
111 respostes



Font: pròpia

Has escoltat alguna vegada sobre la resistència bacteriana?

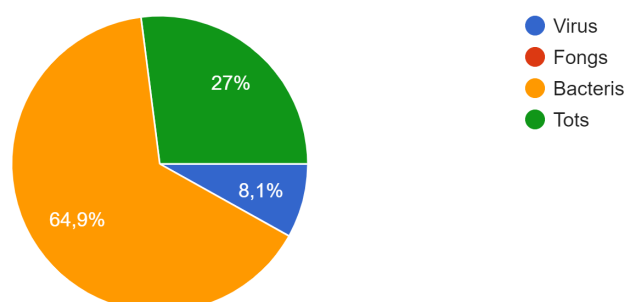
111 respostes



Font: pròpia

Sobre quin tipus de microorganismes actuen els antibiòtics?

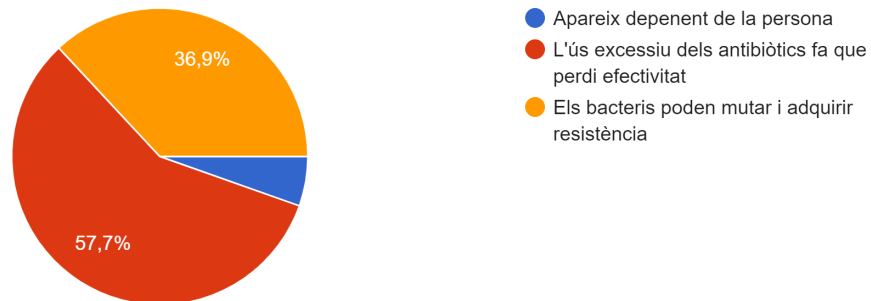
111 respostes



Font: pròpia

Quina és la causa principal de la resistència als antibiòtics?

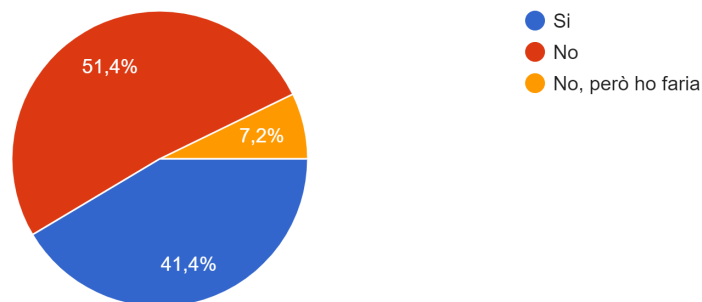
111 respostes



Font: pròpia

Alguna vegada has deixat un tractament mèdic o t'has automedicat?

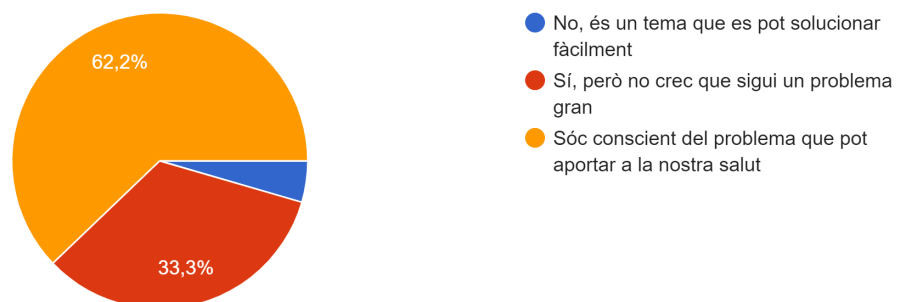
111 respostes



Font: pròpia

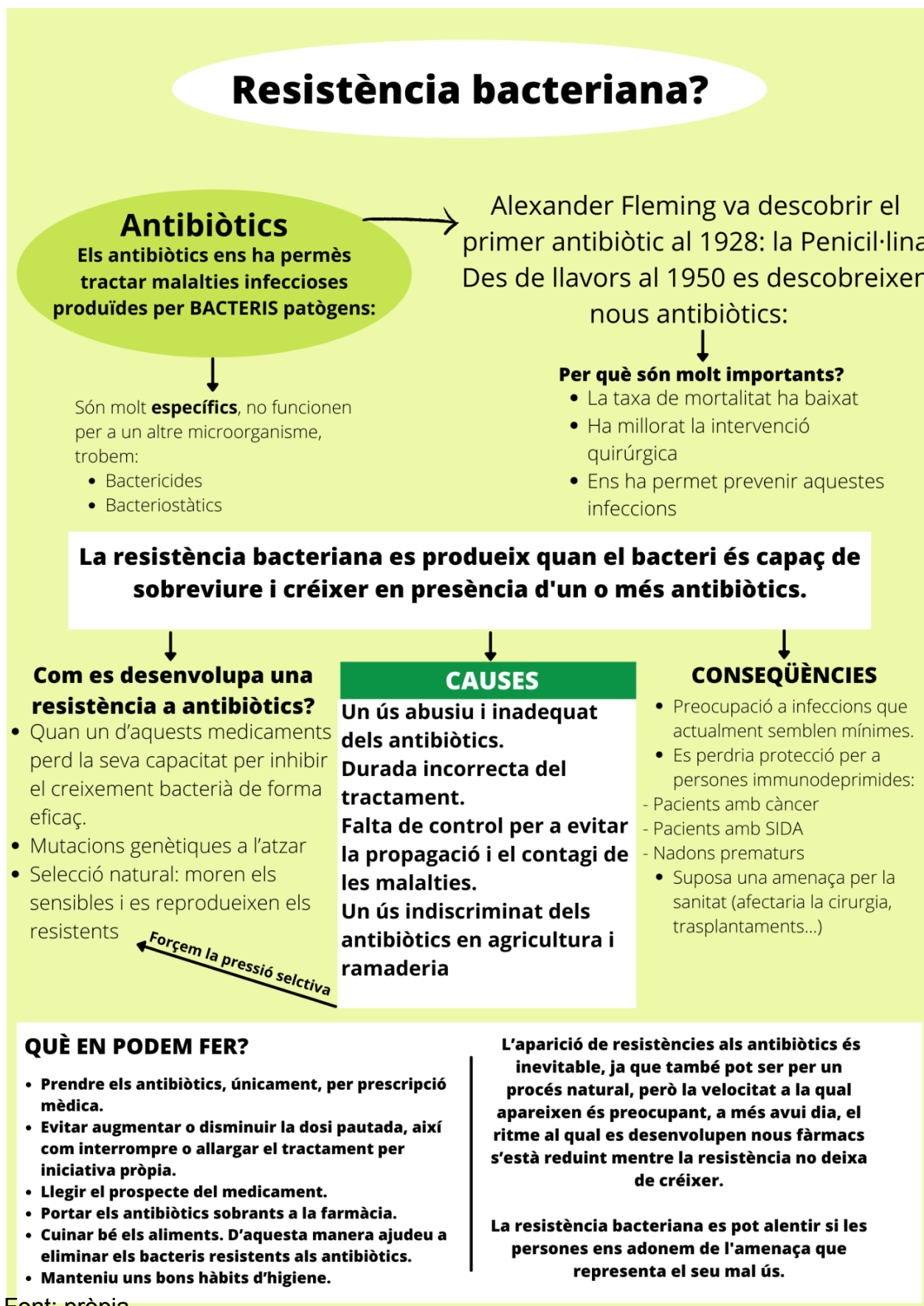
Creus que és un tema important i que pot afectar considerablement en un futur a la nostra salut?

111 respostes



Font: pròpia

Pòster:



Font: pròpia

