Drug resistance

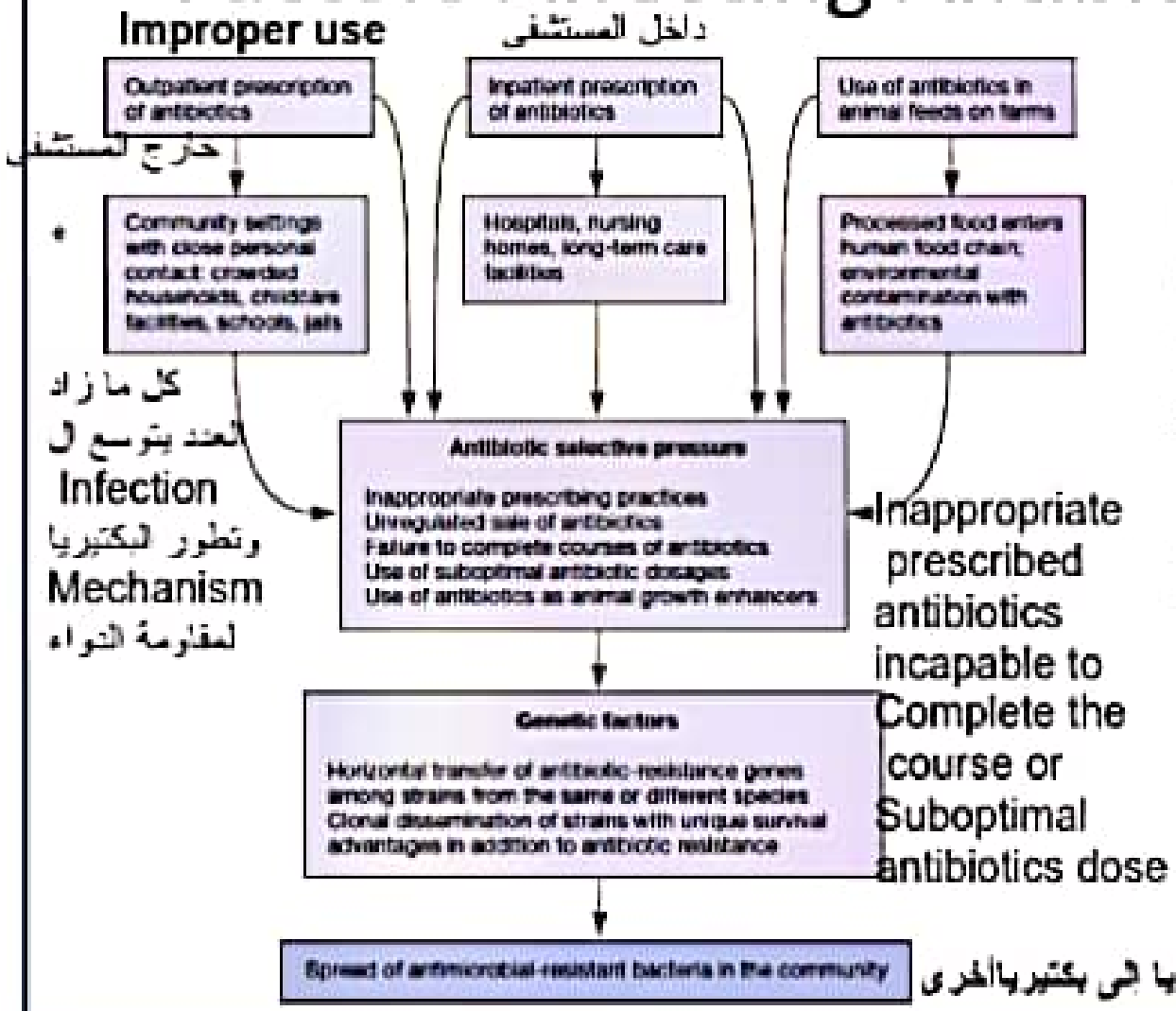
- Resistance represents a **CHANGE from** susceptible phenotype to a less susceptible phenotype that leads to **THERAPEUTIC FAILURE of that agent.**

* Microorganism Chang is the Phenotype From Susceptible to become Resistance. That Leads to failure of treatment.

* كان يعطي استجابة في البداية بعدين صاد ما يستجيب

CamScanner

Factors Affecting Antibiotic Resistance



Incomplete and indiscriminant use of antibiotics in people and animals leads to increased selective pressure on bacteria. Bacteria capable of resisting antibiotics survive and spread these traits

CamScanner

Usage of antibiotics

- Overuse and misuse of antibiotics by patients
- Misdiagnosis of infections and incorrect prescription → Viral infection مثلاً عنا بس استخدمت antibacterial drugs
- Misuse of antibiotics in animals
- Lack of tools to monitor antibiotic resistance → Selective Press وهاد بزيد
- Lack of coordination between stakeholders. → ما فيه تنسيق بين Stakeholder
- Patients should finish the prescribed course of antibiotics even when they already 'feel better' → ما استخدم الكورس كامل
- Antibiotics should only be used when prescribed by a doctor and Pharmacists تصرف بدون وصفة طبية
- over-the-counter sales of antibiotics need to be closely monitored to prevent misuse →
- People should not share antibiotics with others or use leftover prescriptions

* بين فترة وفترة بنسحب عينات حتى اعرف البكتريا يلي بتقل مقاومة للـ antibiotic وأسجلهم

- **Prevention includes:**

Right dose ← antibiotics الـ ← لازم السفتر
Right frequncy, duration, way, Rout

- Reduce incidence of infection through effective hygiene and infection prevention and control . avoided crowded area ← and Reduce spread of infections
- Appropriate Use of Antibiotics
- Use drugs combination → that Limits drug Resistance
- Avoiding close contact with sick people
- better infection control in health care facilities
- immunisation programs → التطعيم Reduce spreading infections

صح بقلل المقاومة بس بنفس الوقت بزيد Side effect و dose

Antimicrobial resistance

Intrinsic (Natural)
داخل البكتيريا

Acquired
مكتسبة

Genetic Methods
تكتسبها البكتريا من خلال :

② Chromosomal Methods
Mutations

① Extra chromosomal Methods
Plasmids
يساعد على
Transition Resistance gene From one bacteria to another bacteria by Conjugation

Antimicrobial resistance

- Antimicrobial resistance can be of two

1. Intrinsic or chromosomal (always expressed in the species), موجودة من أول (غير مكتسبة)

It is the innate ability of a bacterium to resist a class of antibiotics.

- Having features such as permeability barriers, a lack of susceptibility of the cell wall, or ribosomal targets or enzymes production that make them inherently insusceptible

* ex(1) فيه بكتيريا عندها انزيم Penicilinase اذا عرضت البكتريا لـ Penecillin البكتريا تقاومه وتعمل destruction للـ Penicilinase تفتح B-lactam Ring اللي فيها وبصير Penecilin ← in active

* ex(2) البكتريا الهوائية نفصلها لانه amino glyco side لوجودها يساعد O2 chanels الـ Penetration البكتيريا وبالتالي عمل action تبعته بينما البكتيريا اللاهوائية (عـ aminoglycoside) لا تملك O2 Chanels فعندها Resistance لـ aminoglyco side ← (Natural) مقاومة طبيعية غير مكتسبة

Antimicrobial resistance

اما من خلال mutations على الكروموسوم

2. Acquired resistance → Plasmid transfere أو

A species may initially be susceptible to an antibiotic, but subsequently develop resistance. Such acquired resistance may be due to a genetic mutation within that organism, or may be derived from another organism by the acquisition of new genes.

* في البداية البكتريا ماكانت مقاومة للدواء ثم صار عندها مقاومة للـ anti biotics اما بسبب Plasmid أو mutation

- **a. Mutations**

Happened in structural or regulatory genes can confer resistance

CamScanner

خلية وحدة من البكتريا Plasmid (موجود Resistance genes و 2 Bacteriocin
وداح تنقل هاي الجينات من خلال BacteriaPhages ← بلعب دور كبير في عملية
انتقال الجينات من خلية لخلية أخرى
← فيروس بهاجم البكتريا وينقل هاي الجينات

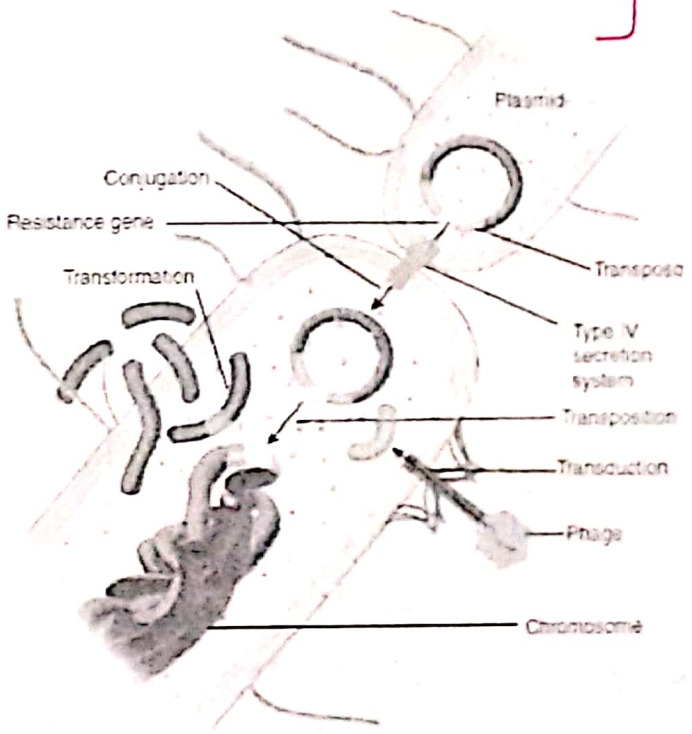
Antimicrobial resistance

b. Genetic Exchange

- four major mechanisms of genetic exchange among bacteria.

1. **transformation,**
2. **transduction,**
3. **conjugation,** by Pilli
4. **Transposition.**

- **Conjugation and transposition are the most important clinically and often work in tandem.**



CamScanner

Plasmid-Mediated Resistance

- **Resistance plasmids (resistance factors, R factors) are**

extrachromosomal, circular, double-stranded DNA molecules that carry the genes for a variety of enzymes that can degrade antibiotics and modify membrane transport systems. * Circular DNA Contains Single and multiple Gene Resistance For Resists antibiotics

- The transfer of plasmids by conjugation was the first discovered mechanism for the acquisition of new resistance genes, and it continues to be the most important.

CamScanner

Transfer of r-genes from one bacterium to another

Primary mechanism For Spreading drug Resistance

- **Conjugation : Main mechanism for spread of resistance**

The conjugative plasmids make a connecting tube between the 2 bacteria through which plasmid itself can pass. Conjugation acts by Pilli or tube (bridg)

- **Transduction : Less common method**

The plasmid DNA enclosed in a **bacteriophage is** transferred to another bacterium of same species.

انتقال الجينات للمقاومة من خلال فيروس يهاجم بكتريا ويأخذ منها gene للمقاومة ويحقنها في بكتريا أخرى

- **Transformation : least clinical problem.**
- Free DNA is picked up from the environment (i.e.. From a cell belonging to closely related or same strain

* بكتيريا الحاملة للجينات المقاومة بتموت وتلتقط بكتيريا أخرى هذه الجينات من environment وتحدث بـ same strain يعني (من Staph الى Staph)

+ تندمج هذه الجينات المقاومة مع DNA البكتريا ولما تتكاثر تنقل Resistance gene

Peice of DNA Contains Resistance gene

Transposons and Transposition

- Transposons containing resistance genes can move from plasmid to plasmid or between plasmid and chromosome.

عبت بسبب ما بتحمل ثابتة بتحرك من بكتريا لبكتريا أخرى Resistance Gene

- Most of the resistance genes carried on plasmids are transposon insertions that can be carried along with the rest of the plasmid genome to another strain by conjugation .
- Transposons are sequences of DNA that can move around different positions within the genome of single cell.
- The donor plasmid containing the Transposons, co-integrate with acceptor plasmid. They can replicate during co-integration

CamScanner

How antibiotic resistance spreads

EMBL

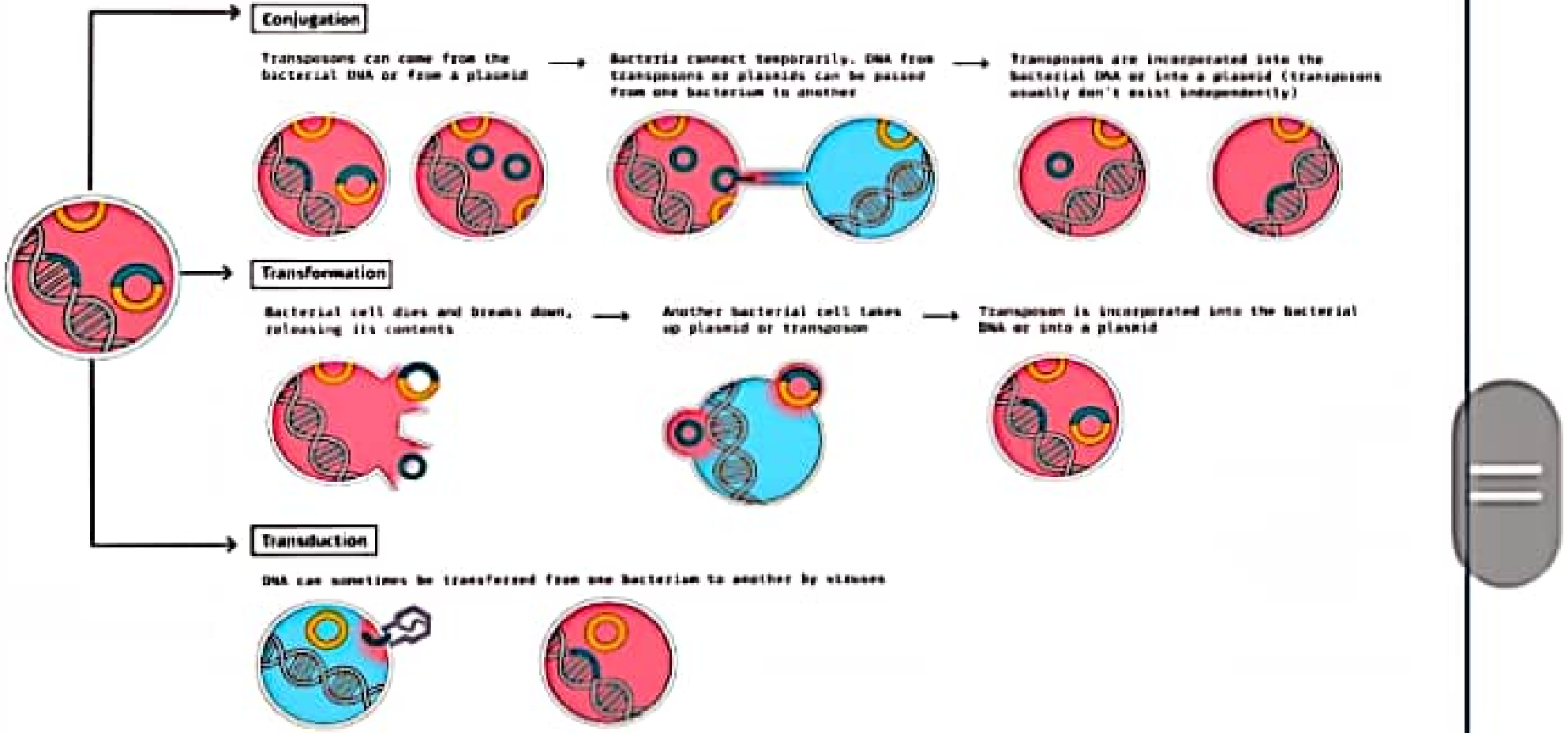
Resistant bacterium

Non-resistant bacterium

Virus

Plasmid
Loop of DNA

Transposon
Small piece of DNA that can change its position within a genome, or move from one DNA molecule to another



Subject _____ Day _____ Date _____

* اذا بدي أنقل (Resistance gene) من بكتيريا لأخرى عن طريق (Conjugation)

أول اشي بصير هو انفصال (TransPosons) ثم تتصل البكتيريا مع بكتريا اخرى سواء عن طريق Pili او Tube وتنقل (Plasmid) و(TransPosons) من بكتريا لأخرى وتصبح هذه TransPosons جزء من DNA البكتريا يلي انتقل الها وبالتالي تتكون عنا (Resistance Bacteria)

* ثاني طريقة عن طريق transformation ← البكتريا تلتقط (Resistance gene) من (enviroment) يكون نفس (Strain) بكتريا طوي عا (Plasmid) و (TransPosons) هالشي بيجي بكتريا أخرى تلتقط (Resistance gene) الي جوا (Plasmid) و (TransPosons) و بتصير (Resistance Bacteria)

* آخر طريقة هي Trans duction ← بهاجم فيروس BacterioPhage البكتريا ويأخذ Resistance gene منها و يحقنها في بكتريا أخرى وأصبحت Resistance Bacteria.

* ملاحظة:

المفروض ما يكون الخيار الأول للدواء ← highly effective antibiotics لانه ممكن يصير مقاومة لهاد النوع من الأدوية وبالتالي ما يوجد اشي من فعاليته، فالمناسب بداية استخدم اقل فعالية وأكمل تدريجياً للأشي فعالية ~.

Plasmid-Mediated Resistance

Plasmid-mediated resistance is very important from a clinical point of view for three reasons: عشان هيك هي من اكتر الأنواع المقاومة

(1) It occurs in many different species, especially gram negative rods.

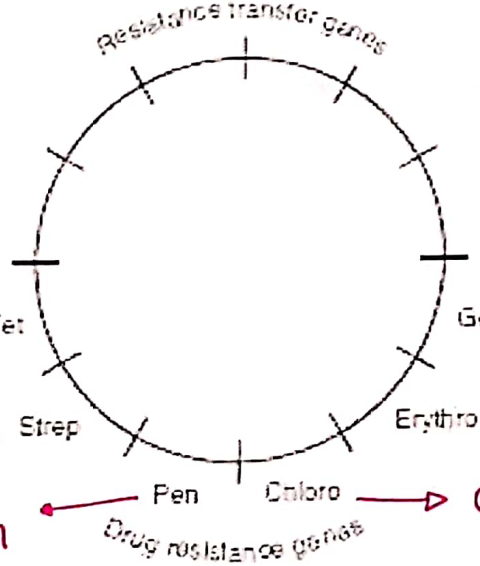
له خاصية ال Bacili Bacteria

(2) Plasmids frequently mediate resistance to multiple drugs.

(3) Plasmids have a high rate of transfer from one cell to another, usually by conjugation. هل انتقال Plasmid من بكتريا لأخرى

يلعب دور مهم في مقاومة البكتريا للأدوية لدنه يحتوي على multiple gene Resistance

* Plasmid Resistance عنه هاي الأدوية



Tetracyclin

streptomycin

Penicilin

Gent → Gentamicin

Erythro → erythromycin

Chloro → Chloramphenecol

FIGURE 11-1 Resistance plasmid (R plasmid, R factor). Most resistance plasmids have two sets of genes: (1) resistance transfer genes that encode the sex pilus and other proteins that mediate transfer of the plasmid DNA during conjugation, and (2) drug resistance genes that encode the proteins that mediate drug resistance. The bottom half of the figure depicts (from left to right) the genes that encode resistance to tetracycline, streptomycin, penicillin (β-lactamase), chloramphenicol, erythromycin, and gentamicin.

https://www.youtube.com/watch?v=n7Z5-mRB_gI

CamScanner

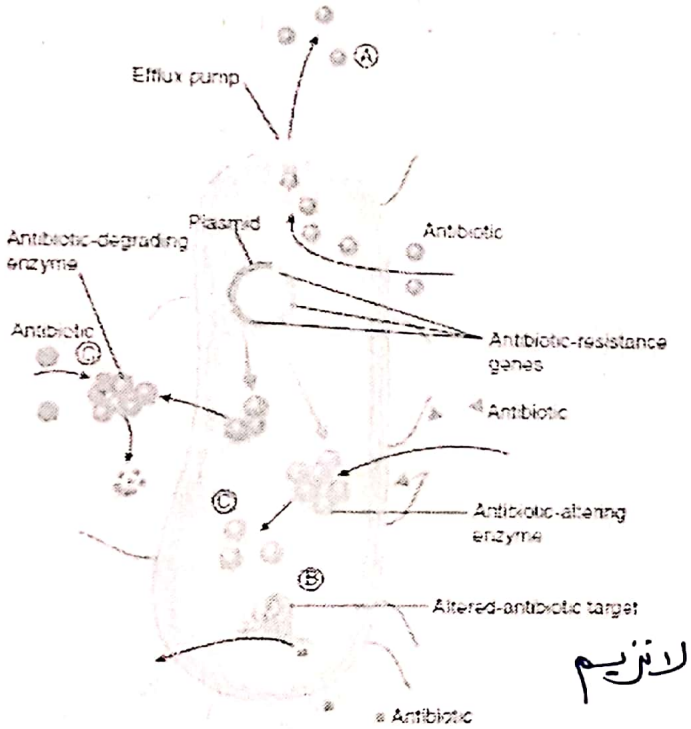
Mechanisms of resistance

- Resistance to antimicrobial agents typically occurs by one or more of the following mechanisms:

1. Inactivation of the drug → اذا البكتريا عملت drug لـ inactivate مثل البكتريا التي تحتوي على Penicilinase
2. Alteration of the target → هنالك Ribosome هو دواء لـ target البكتريا تبغير هاد target بتغير conformation وبتغير وبالتالي ما بقدر يرتبط مع binding site
3. Reduced cellular uptake
4. Increased efflux → تطلعه برا
   → antibiotic كل ما يدخل البكتريا تطلعه برا

CamScanner

Mechanisms of resistance



Antimicrobial resistance mechanisms.

A. Exclusion barrier. → ex: G⊖ Bacteria لديها outer membrane
B. Altered target.
C. Enzymatic inactivation.

تعطل البكتريا metabolize للدواء بواسطة الانزيم

مثلاً هدف anti biotic انزيم او ريبوسوم البكتريا تقل

تبعت الدواء binding Site لـ attration
وبالتالي ما بكون فيه استجابة للدواء

Subject _____ Day _____ Date _____

* بعض انواع البكتريا تحتوي على انزيمات مثل B-lactamase أو Penicillinase ← This Bacteria becomes Resistance to B-lactam Ring antibiotic Such as: Penecillin, CephaloSporins because the enzyme distruction B-lactam Ring → وتعمل فيها فتحات (B-lactam Ring ← لازم تبقى مغلقة حتى يكون الدواء active مجرد ما صار فيها فتحات الدواء يصير inactive)

* ممكن البكتريا تعمل antibiotic الـ modified أو altration binding/target Site

ex① → الـ target الي هي الريبوسوم antibiotic معين الـ Site

لازم يرتبط فيه حتى يعطي effect البكتريا بتغير الـ Structure binding Site وبالتالي antibiotic ما بقدر يميز هاد Site وما بعطي Response

ex② → DNA Replication في enzyme ← DNA gyrase وحدث له inhibition by Quinolones antibiotic البكتريا ممكن تعمل mutation لهاد الانزيم وتغير تبعه Structure Quinolones antibiotic الـ target Site وهو يعتبر antibiotic وبالتالي هذه تصبح غير قادرة على تمييزه والارتباط فيه.

Subject _____ Day _____ Date _____

* ممكن البكتريا تغير Protein 30 Subunit في الريبوسوم ex (3) target site for antibiotics يعتبر
that inhibits Protein synthesis in Bacteria
وبالتالي تغير Structure و يصعب على antibiotic تعزلها و الارتباط فيها فلا تحدث استجابة

ex4 → antibiotic that inhibits cell wall synthesis in Bacteria ← Penecilin
البكتريا ممكن تغير target site تبعته وبالتالي منع ارتباطه ومنع حدوث استجابة

* Multiple drug Resistance ← لذا البكتريا الها Pump هاد يسبب efflux ← كل ما يدخل antibiotic تطرده البكتريا للخارج وهي non specific (يعني مش خاصة لجوة معينة من الأدوية)

* معلومة مش موجودة في السلايدات

في انواع من Penecillin تقاوم β-lactamase فما بصيرالها destruction لكن البكتريا كانت اذكى وحاولت تقاوم هاد النوع من Penecillin المتطور عن طريق تقل في alteration mechanism ثانية يعني استخدمت Penecillin binding غير mechanism الدنزيم ← يتبع

Subject _____ Day _____ Date _____

* يعني صحيح Penecillin المتطور راح يدخل وما يصير له destruction عن طريق B- Lactamase لكن البكتريا غيرت target site تبعته وبالتالي ماراح يميزها وبالتالي لا تحدث استجابة

* كمان معلومة مش موجودة :

Penecillin غير antibiotic تعالج بكتريا ← Staph aureus Bacteria

لديها عندها Resistance لل Penecillin و Penecillin المتطور

لديها 2 mechanism اللي هما ← تحتوي على

① B lactamase enzyme

② altration Penecillin binding Protein

1. Exclusion ← استبعاد (The Bacteria Can Select Which antibiotic Can Pass and which Can't Pass)

- The cell wall, particularly the outer membrane, of gram-negative bacteria presents a formidable barrier for access to the interior of the cell. Inability to traverse the outer membrane is the primary reason most β-lactams are less active against gram-negative than gram-positive bacteria.

- This is a major reason for inherent resistance to antimicrobial agents, but these transport characteristics may change even in typically susceptible species due to mutations in the porin proteins

* G⊖ Bacteria has outer membrane that make the Bacteria Resistance incapable to exclude Penetration the antibiotic to go inside the bacteria ex: Peneciline, aminoglycoside

هل تدري ليش G⊖ more Resistance من G⊕ نتيجة احتوائها على Outer membrane ← exclusion يعيق of Antibiotics Penetration

* بعض انواع البكتريا تحتوي على Porin (بروتين) موجود في (G⊖)

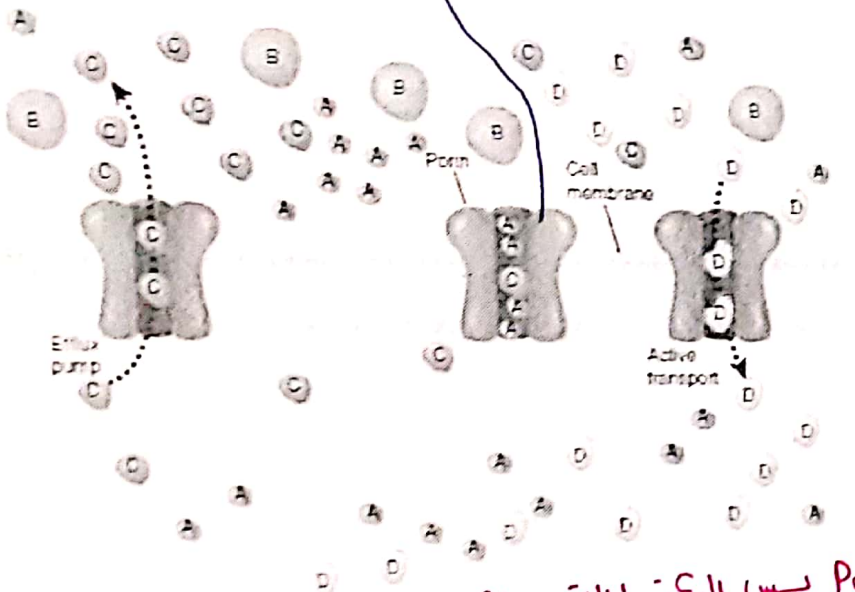
هي Chanel تسمح لـ Penetrate لبعض antibiotic لبعض الادوية exclusion للبعض الآخر

1. Exclusion

A: capable to Penetrate by Porin

B: Larger size incapable to Penetrate by Porin

C: Can Pass



Exclusion barrier resistance. A, B, C, and D molecules are external to the cell wall here shown as what could be either the outer membrane (gram negatives) or the cytoplasmic membrane. A molecules pass through and remain inside the cell, B molecules are unable to pass due to their size, C molecules pass through but are transported back out by an efflux pump, and D molecules must be pulled through by an active process.

Porin بس البكتريا اللي تحتوي على هاد Porin هي (C) antibiotic قادرة على العبور عبر

مقاومة للـ (C) antibiotic وبالتالي كل ما يدخل Porin يحدث له efflux خارج البكتريا

* antibiotic (D) يعبر من خلال active transport ← اذا البكتريا تحتوي على هاد الناقل

بالتالي D قادرة على العبور (energy dependent Process of drug transfere)

CamScanner

2. Altered Target

- Antimicrobials act by binding and inactivating their target, which is typically a crucial enzyme or ribosomal site. If the target is altered in a way that decreases its affinity for the antimicrobial, the inhibitory effect will be proportionately decreased.

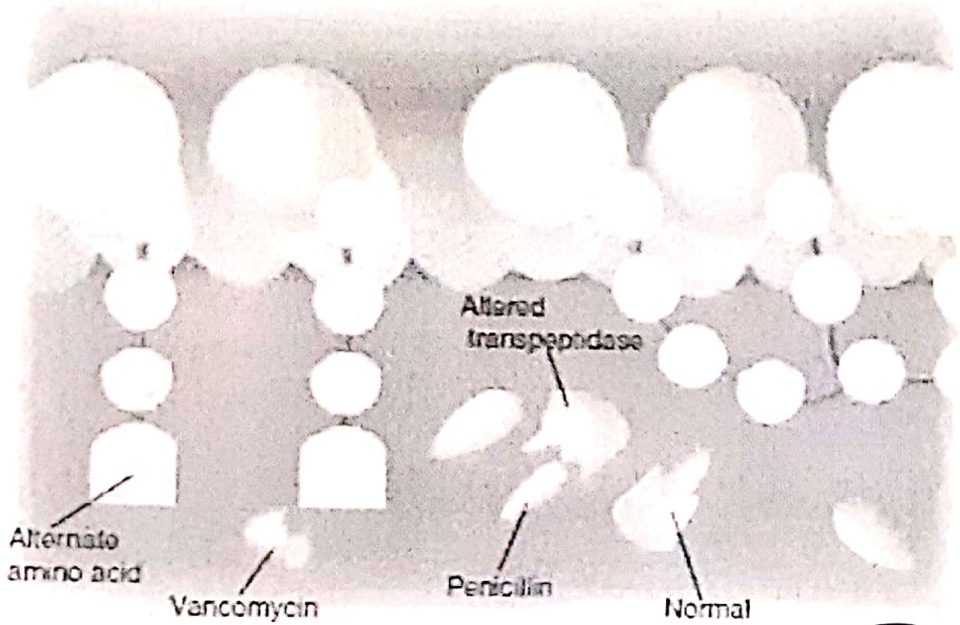
* كل antibiotic الو target خاصة فيه يعتاج الدرتباط فيها حتى يعطلها inhibition اذا البكتيريا عدلت تغيير على target الـ antibiotic يصبح غير قادر على التعرف على الـ target site الخاصة فيه .

- One of the most important examples of altered target involves the β-lactam family and the peptidoglycan transpeptidase penicillin-binding proteins (PBPs) on which they act. Changes in one or more of these proteins correlate with decreased susceptibility to multiple β-lactams.

* البكتيريا تقاوم Penecilin اما عن طريق افراز B- Lactamase الذي يعمل الـ destruction الـ Penecillin ويتحول الى inactive

أو تعمل alteration في Penecillin binding Protein تبع الـ Penecilin target site

2. Altered Target



PBP

A normal transpeptidase or penicillin-binding protein (PBP) is inactivated by penicillin, but penicillin no longer binds to the PBP with altered binding sites. This PBP is still able to carry out its cross-linking function so the β-lactam is no longer effective. Also shown is a terminal amino acid substitution which will no longer bind vancomycin

في الوضع الطبيعي برتبط فيه Penecilin بكمل الـه
ويعمل inhibition الـه، لكن اذا تغير شكله
بواسطة البكتريا ما بقدر Penecillin يرتبط فيه
وبالتالي ما بعطي استجابة

* تعتبر هاي Common mechanesim لـ Staph aurus Baderia
وتسمى Methycilin Resistance Staph aurues

3. Enzymatic Inactivation

Bacteria becomes Resistance to antibiotic by Secrets β-Lactamase

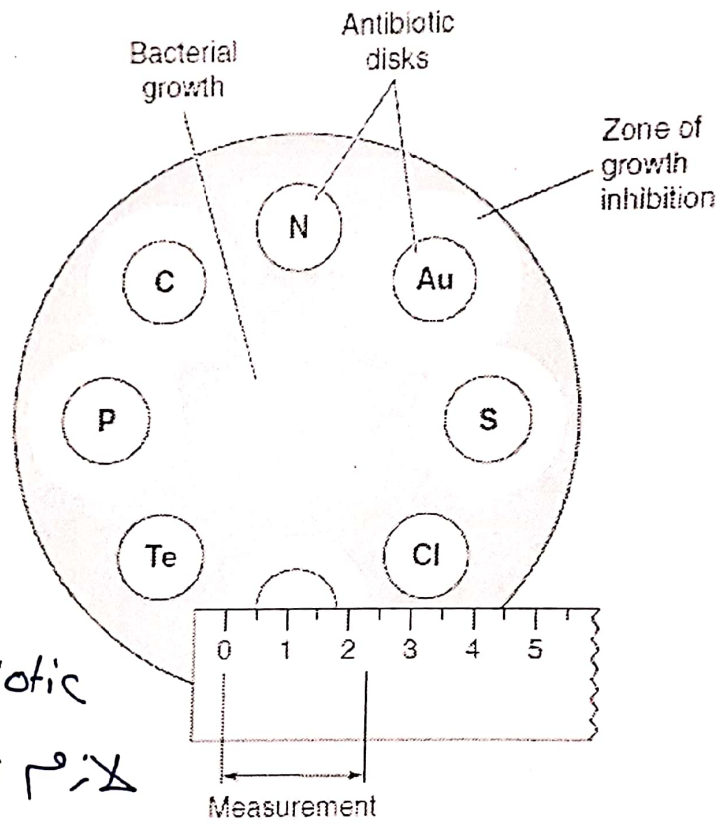
- Enzymatic inactivation of antimicrobial agents is the most powerful and robust resistance mechanism. يعمل destraction لـ antibiotic وتعمل فتحات في B-Lactam Ring ← ولما تفتح يصبح antibiotic ← inactive
- β-Lactamases. β-Lactamase is a general term referring to any one of many bacterial enzymes able to break open the β-lactam ring and inactivate various members of the β-lactam group.
- Some β-lactamases are bound by the β-*lactamase inhibitor clavulanic acid, while others are not.* حاولنا نحل المشكلة عن طريق اضافة β- lactamase inhibitor ex: Clavulanic acid مع antibiotic

CamScanner

4-Modifying Enzymes * non specific

- Chemically modifying the antimicrobial molecule by bacterial enzyme to be inactive. Phosphorylase او hydroxylase مثل البكتريا انزيمات تفرز بواسطة amino group مثل antibiotic على Functional group تعمل على اضافة
- The modifications take place in the cytosol or in close association with the cytoplasmic membrane . غير فعال inactive ← antibiotic فتصبح الارتباط مع target site
- E.g different enzymes that acetylate, adenylate, or phosphorylate hydroxyl or amino groups on the aminoglycoside molecule. This chemically modified aminoglycoside no longer binds to the ribosome

CamScanner



* ① antibiotic ذلك
inhibian zone عنه
= 10 mm

5 mm = عنه ② antibiotic و

ما يفيد الحكم انه
more effective هو ② antibiotic

Refference table الى نرجع لازم

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP → لجنة داخل للمستشفيات

to Control antibiotic Prescription ← وظيفتها

antibiotic حتى نمنع improper use

The coordinated response to prevent antibiotic resistance is called “antimicrobial stewardship.” Many hospitals now have formal stewardship programs, closely integrated with infection prevention teams

CamScanner