

Resistência a antibióticos: origem e evolução

Seguindo uma linhagem de *Staphylococcus aureus*



A crescente resistência das bactérias aos antibióticos representa um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Mas como surge esta resistência? E como se transmite? Olhando para um dos agentes infecciosos mais temido nos hospitais, a bactéria *Staphylococcus aureus* resistente ao antibiótico metilina (MRSA), e usando uma tecnologia avançada para sequenciação completa de genomas, uma equipa internacional de investigadores seguiu a história de um clone epidémico desta bactéria ao longo de quatro décadas através do globo. O trabalho é publicado na edição de 22 de Janeiro da revista Science.

As técnicas actuais de epidemiologia molecular de MRSA conseguem apenas distinguir um pequeno número de clones ou linhagens diferentes. Com uma técnica de sequenciação de DNA em larga escala, que distingue até diferenças pontuais (os chamados SNPs) em todo o genoma das bactérias, os investigadores conseguiram decifrar a genealogia de um clone MRSA (designado clone Brasileiro ou ST239-SCC_{mec} III) resistente a múltiplos antibióticos e responsável por 90% das infecções na China, Tailândia, e outros países.

Para uma visão global da evolução do clone Brasileiro, os investigadores caracterizaram 43 amostras isoladas um pouco por todo o mundo entre 1982 e 2003 (um projecto internacional coordenado por Portugal) e concluíram que, ao longo do tempo, houve um número limitado de transmissões entre continentes, seguido de uma expansão de variantes descendentes no novo destino geográfico. Por vezes, um dos descendentes tornou-se dominante, criando um surto. Com sistemas de vigilância adequados e com a técnica utilizada neste trabalho, será possível no futuro detectar e assim controlar novos surtos.

Ao longo da sua história, as bactérias vão acumulando alterações no DNA (mutações) que por vezes se traduzem na aquisição de resistência aos antibióticos. Calculando a velocidade com que se deram as mutações na linhagem resistente estudada, os investigadores estimaram a sua origem nos anos 60, uma altura em que o uso de antibióticos se generalizou na Europa. Por outro lado, há descendentes com mutações iguais adquiridas de forma independente, numa taxa equivalente ao aparecimento de resistências. Confirma-se assim que o uso de antibióticos é a principal causa do aparecimento da resistência.

Concentrando-se depois na evolução das bactérias à medida que são transmitidas de um doente para outro, os investigadores estudaram 20 amostras recolhidas ao longo de 7 meses num hospital no Nordeste da Tailândia. Graças à sensibilidade da técnica, verificaram que não há duas infecções provocadas exactamente pela mesma bactéria embora algumas amostras sejam mais parecidas entre si do que outras. As cinco amostras mais parecidas diferiam ao todo em apenas 14 letras (bases) do seu código genético e a sua relação genealógica foi corroborada com a sua origem: pacientes em enfermarias adjacentes em períodos de tempo coincidentes.

Para Hermínia de Lencastre, coordenadora desde 1995 da rede internacional (CEM/NET) de caracterização de MRSA e uma das autoras do estudo agora publicado na Science “é muito gratificante ver como o trabalho de epidemiologia molecular realizado no ITQB durante 20

anos aliado à acessibilidade da sequenciação completa de genomas nos dá mais uma ferramenta de combate às MRSA.” Com uma coleção de milhares de isolados de algumas das bactérias patogénicas mais importantes para o Homem, esta professora catedrática do ITQB espera agora “seguir a evolução no espaço e no tempo de outras bactérias e contribuir também para o combate a outras infeções importantes”.

Informações adicionais

1. O artigo está disponível em www.sciencemag.org (current issue)

Harris, S., E. J. Feil, M. T.G. Holden, M. A. Quail, E. K. Nickerson, N. Chantratita, S. Gardete, A. Tavares, N. Day, J. Lindsay, J. Edgeworth, H. de Lencastre, J. Parkhill, S. J. Peacock, and S. D. Bentley (2010) Evolution of MRSA during hospital and intercontinental spread. Science: 469-474.

2. O trabalho envolve investigadores dos seguintes **laboratórios**:

- The Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, UK.
- Department of Biology and Biochemistry, The University of Bath, UK.
- Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
- Centre for Clinical Vaccinology and Tropical Medicine, University of Oxford, UK.
- **Laboratory of Molecular Genetics, Instituto de Tecnologia Química e Biológica, Universidade Nova de Lisboa, Oeiras, Portugal.**
- Laboratory of Microbiology, The Rockefeller University, New York, USA.
- Centre for Infection, Department of Cellular & Molecular Medicine, University of London, UK.
- Department of Infectious Diseases, King's College London, Guy's, King's & St Thomas' Medical School, Guy's Hospital, London, UK.
- Directorate of Infection, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK.
- Department of Medicine, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

3. Em **Portugal**, o trabalho foi coordenado por Hermínia de Lencastre, Professora Catedrática no Instituto de Tecnologia Química e Biológica da Universidade Nova de Lisboa, e financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia.
4. Em 2008, Hermínia de Lencastre foi reconhecida pela Science Watch como a investigadora com mais publicações na área do MRSA. <http://sciencewatch.com/ana/st/mrsa/authors/#Papers>
5. **Autores Portugueses:** Susana Gardete (bolseira de pós-doutoramento ITQB/The Rockefeller University), Ana Tavares (estudante de doutoramento ITQB), Hermínia de Lencastre (professora catedrática ITQB-UNL/The Rockefeller University).
6. **Sugestões** de investigadores Portugueses (não autores) que apesar de não conhecerem o artigo poderiam comentar este trabalho: Maria Miragaia (ITQB/UNL), Duarte Oliveira (FCT/UNL e ITQB), Marta Aires de Sousa (Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa), Melo Cristino (Faculdade de Medicina/Universidade de Lisboa), Mario Ramirez (Faculdade de Medicina/Universidade de Lisboa), João Carriço (Faculdade Medicina/Universidade de Lisboa), Ilda Sanches (FCT/UNL), Isabel Couto (IHMT/UNL), Luisa Peixe (Faculdade Farmácia/ Universidade do Porto).
7. O **Instituto de Tecnologia Química e Biológica** (ITQB), em Oeiras, pertence à Universidade Nova de Lisboa e é um dos maiores centros de investigação portugueses dedicado às ciências da vida. O ITQB tem ainda como missão assegurar a formação avançada nas áreas

da química, biologia e tecnologias associadas. Desde 2001, que o ITQB, em parceria com o Instituto Gulbenkian de Ciência e o Instituto de Biologia Experimental e Tecnológica, constitui um Laboratório Associado. www.itqb.unl.pt

Para mais informações contactar:

- a. **Hermínia de Lencastre, Professora Catedrática ITQB-UNL**
hml@itqb.unl.pt / lencash@mail.rockefeller.edu
- b. Ana M. Sanchez, Comunicação e divulgação de ciência
asanchez@itqb.unl.pt / 214 469 315 / 916 216 050