Tema: Resistência a antibióticos

Assunto: Aumento da resistência a antibióticos na produção de animais para corte

**INTRODUÇÃO**

As bactérias são organismos com alta capacidade de adaptação, adquirida através de mutações que ocorrem em seu material genético. Essas mutações ocorrem ao acaso, e podem ser selecionadas pelo ambiente, levando os indivíduos a adquirir alterações positivas a sobrevivência, estas podem ser repassadas para novas bactérias através de plasmídeos, que são pequenos pedaços de DNA circular, estes possuem a função de carrear genes positivos a perpetuação da vida. Outra forma na qual as bactérias disseminam as mutações é através da HGT, que é o troca de material genético entre indivíduos sem a conjugação. Situações de ‘estresse’ são reguladas por sRNA presentes nas bactérias, causados pelo meio, ao perceber sinais negativos provenientes do ambiente, este sinaliza para o funcionamento de um gene específico em resposta aos estímulos recebidos. Um exemplo seria a resposta para antibióticos, o sRNA que junto do mRNA regulam a direta resistência a estes, através de inativação de enzimas e modificações em transportadores.

A indústria pecuária voltada à produção de animais para corte, responsável por três quartos de todos os antibióticos vendidos no mundo, gera um importante alerta para a comunidade científica, visto que o uso demasiado de antibióticos favorece a criação de cepas mais resistentes de bactérias.

**DESCRIÇÂO DO PROBLEMA**

Tendo em mente o panorama mundial e considerando-se que a população mundial ainda possui um alto índice de crescimento, há uma crescente preocupação com os recursos nos próximos anos e com degradação do meio ambiente. Dado a importância dos assuntos discutidos, ao observar a indústria pecuária e o método moderno de criação e produtividade de animais, no qual se usa antibióticos como premissa para um menor custeamento em fatores como a higiene e manutenção, nota-se uma deterioração do meio ambiente e uma perda de valor nutricional e qualidade da carne obtida para se adequar aos padrões requisitados pelo homem. Englobando os fatores, o grande problema acarretado por esta atividade é a introdução de cepas de bactérias mais resistentes a medicamentos: ao observarmos números em certos países, constatam-se números preocupantes que indicam que dentro de 20 anos a utilização crescerá em 67% e acarretará um crescimento substancial na população de bactérias resistentes, tornando-se um risco para saúde humana, visto que muitos antibióticos utilizados em animais são os mesmos que em humanos. Por ser uma ameaça para saúde pública, principalmente em países com perfil epidemiológico de uso extensivo de antibióticos, as medidas de intervenção apresentadas no artigo abrangem diferentes medidas como limitações no uso e diminuição no consumo de proteína de origem animal, por exemplo. A intervenção aqui proposta será uma tentativa de nova sensibilização das cepas bacterianas.

**Ferramentas e conteúdos de Biologia Molecular necessários para a resolução do problema**

A intervenção de uma ‘ressensibilização’ de bactérias pode ser feita através do sistema CRISPR-Cas, que no caso é um mecanismo de edição de genoma, no âmbito da ‘ressensibilização’, se procuraria a deleção/inutilização/morte/mutação do gene responsável pela adaptação na qual confere a bactéria resistência a determinado antibiótico.

O sistema CRISPR-Cas é inato da bactéria, sendo um sistema da bactéria para combater DNA exógeno proveniente de bacteriófagos e plasmídeos. O mecanismo mais comum utilizado para este tipo de edição de genoma, visando a efetividade e o amplo espectro seria o Sistema CRISPR-Cas tipo II, sob análise mais profunda, a ação desta necessitaria essencialmente da endonuclease Cas9, o cRNA de ativação em trans (tracrRNA), o crRNA sendo responsável pelas sequências que guiaram o complexo até o local, o tracrRNA é uma sequência pequena de ‘anti-senso’ que forma um complexo crRNA-tracrRNA, o Cas 9 responsável pela clivagem do dsDNA no local no qual a crRNA especificou. O mecanismo geral seria inicialmente a existencia uma sequência chamada de crRNA precursor, e uma sequência com tracrRNA-Cas9-Cas1-Cas2..., consecutivamente esta se liga no cRNA precursor formando um complexo de dsRNA, em seguida a RNAse III, cliva o tracrRNA de modo a liberar pequenos crRNA, por fim o complexo Cas 9 reconhece uma sequência chamada NGG, que é a sequência adjacente na fita 3’ao ponto de clivagem, o crRNA se liga na sequência complementar adjacente à NGG, indicando a Cas 9 o lugar da clivagem final do dsDNA. Conhecendo o mecanismo de ação, descobre-se que é o indispensável para concluir alteração no gene de resistência, necessita-se de conhecimento da sequência do DNA, de modo que possa guiar até o local de ação, tendo em mente o NGG do nicho da clivagem. As mais comuns resistências desenvolvidas a antibióticos, são resistência a beta-lactâmicos e quinolonas (gyrAD87G), o gene codificador em beta-lactâmicos blaSHV-18 ou blaNDM-1 que conferem a resistência através da capacidade hidrolisar anéis beta-lactâmicos em um aminoácido beta, ao utilizar o descrito acima e o conhecimento da sequência, no gene de beta-lactâmicos, pode ocorrer diversos eventos, se o gene for proveniente de cromossomo, ocorre a morte por citotoxicidade, se for de origem plasmídica pode ocorrer morte ou somente perda, visto da existência de toxicidade inerente do plasmídeo.

O método de introdução em vivo do CRISPR-Cas 9 com o RNA guia, pode ser feito através de bacteriófagos, que possuem o poder de carregar DNA para dentro destas bactérias e as inserir dentro da bactéria, outro método seria a introdução de uma bactéria carreador do plasmídeo capaz de fazer o pareamento. Outra abordagem que talvez seria interessante apenas em humanos, o controle metabólico, por introdução de metabólitos exógenos, possuem a capacidade de sensibilizar bactérias resistentes aumentando a efetividade de medicamentos, com o auxilio desta técnica talvez consiga-se estender os anos de antibióticos de uso comum até que a pesquisa para técnica tida como intervenção deste trabalho seja aperfeiçoado, pois contém ainda muitos pontos negativos que não foram explicitados.

**Referências:**

<https://revistapesquisa.fapesp.br/os-antibioticos-e-a-producao-de-carne/>

<http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC6510296&blobtype=pdf>

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/horizontal-gene-transfer>

<https://biologydictionary.net/plasmid/#:~:text=Functions%20of%20Plasmids,process%20of%20replication%20in%20bacteria>

<https://aac.asm.org/content/62/5/e02503-17#:~:text=Nongrowing%20or%20slowly%20growing%20bacteria,evolution%20of%20resistance%20(7)>.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413115000133>

<https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-019-0304-0#Sec7>

<https://www.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/bacteriophages>

<https://www.researchgate.net/figure/Type-II-CRISPR-Cas-systems_fig1_258857275>

<https://www.uniprot.org/uniprot/C7C422>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26502735/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199537/>