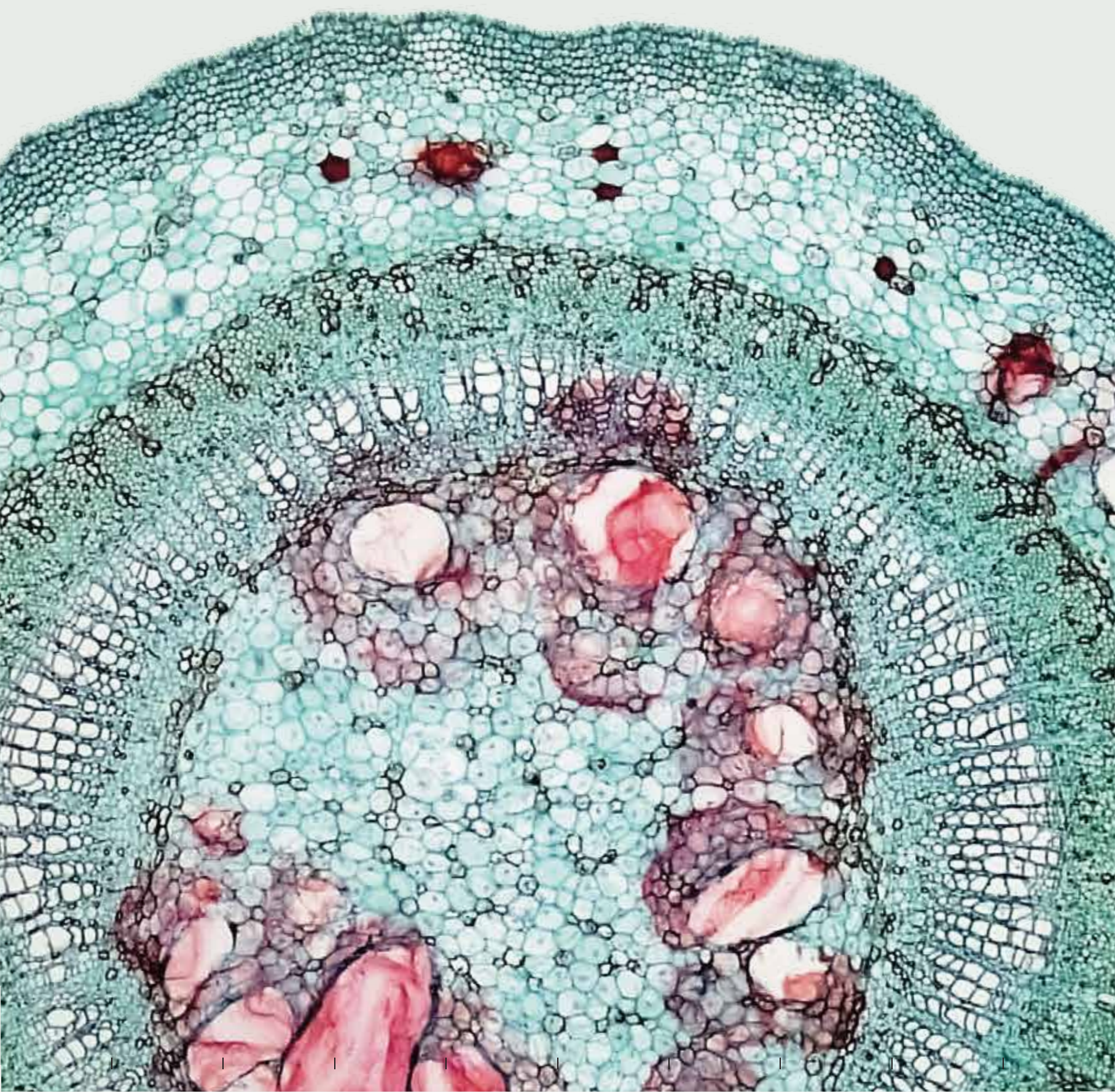




L'Organizzazione
Mondiale della Sanità
avverte che
il mondo potrebbe
entrare in un'era
post-antibiotica

Mostra fotografica
"Microrganismi straordinari"
Enterococcus hirae
Photographic exhibition
"Amazing Microorganisms"
Enterococcus hirae
foto di / photo by
Istituto Pasteur, Parigi, Francia
Institut Pasteur, Paris, France



RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI E APPROCCIO ONE HEALTH

Parinitha Kaza
Sumana Goli
Ramanan Laxminarayan

Gli antibiotici rappresentano uno dei più importanti progressi nella sanità pubblica. Sono stati a lungo considerati "farmaci miracolosi", perché hanno trasformato l'assistenza sanitaria riducendo drasticamente i decessi dovuti alle infezioni batteriche ^[1]. La cosiddetta età d'oro della scoperta degli antibiotici (anni Quaranta–Settanta del Novecento) ha portato allo sviluppo di numerose classi fondamentali di antibiotici, tra cui β -lattamici, aminoglicosidi, tetracicline, macrolidi, glicopeptidi, chinoloni e carbapenemi ^[2]. Il loro utilizzo si è poi esteso oltre la medicina umana, coinvolgendo anche la medicina veterinaria e l'agricoltura ^[3]. Già poco dopo l'introduzione degli antibiotici il fenomeno della resistenza (ABR) iniziò a emergere ^{[1],[4]}.

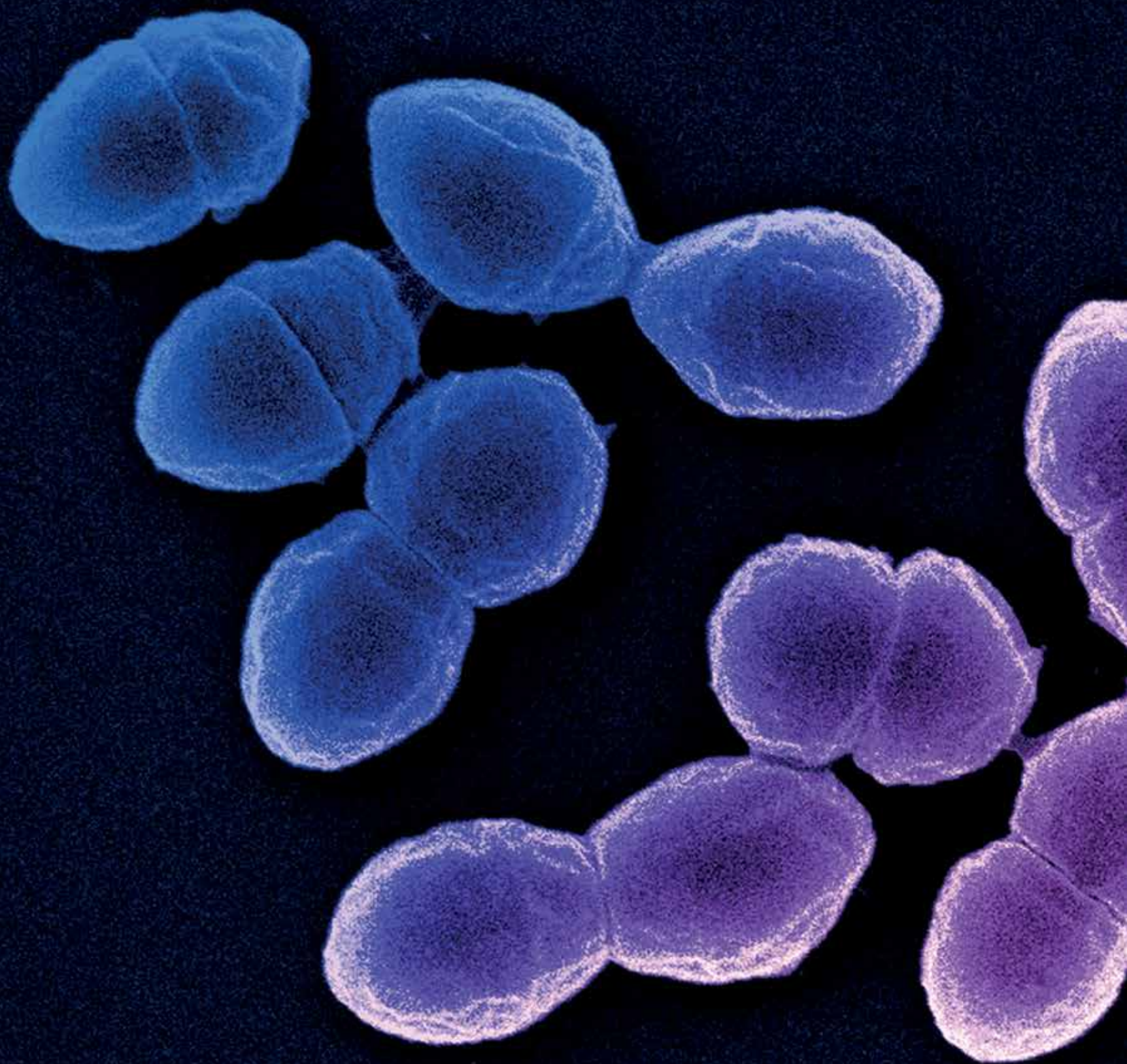
Nonostante il rapido aumento della resistenza, l'innovazione nel campo degli antibiotici ha rallentato e sono state sviluppate poche nuove classi di farmaci. L'Organizzazione Mondiale della Sanità avverte che il mondo potrebbe entrare in un'era post-antibiotica, in cui infezioni comuni e procedure mediche di routine potrebbero tornare a essere potenzialmente letali ^[5]. In questo articolo esaminiamo i principali fattori che, in una prospettiva One Health, contribuiscono alla resistenza agli antibiotici e proponiamo una definizione globale delle priorità per lo sviluppo di vaccini veterinari contro le malattie infettive zoonotiche, riconoscendo l'interconnessione tra la salute umana, animale e ambientale.

Sviluppo e trasmissione della resistenza agli antibiotici

La resistenza agli antibiotici si sviluppa quando i batteri subiscono cambiamenti genetici che consentono loro di sopravvivere all'esposizione a concentrazioni letali di antibiotici. Gli antibiotici esercitano una pressione selettiva, permettendo ai batteri resistenti di sopravvivere e moltiplicarsi mentre quelli sensibili muoiono ^[5]. I meccanismi di resistenza si trasmettono tra esseri umani, animali e ambiente attraverso diverse vie, tra cui la trasmissione zoonotica, la contaminazione ambientale e le interazioni dirette ^[6].

Fattori naturali della resistenza agli antibiotici

Molti batteri producono naturalmente antibiotici e, di conseguenza, i geni di resistenza sono anch'essi naturalmente presenti nell'ambiente, formando quello che è noto come resistoma ^{[4],[5]}. Geni di resistenza agli antibiotici sono stati indi-



viduati in ambienti acquatici precedenti all’uso antropogenico degli antibiotici, a dimostrazione che la resistenza non è esclusivamente il risultato dell’attività umana [11], [12], [13]. I plasmidi rappresentano uno dei principali fattori di diffusione della resistenza agli antibiotici tra specie diverse e attraverso differenti confini ecologici. Trasportano numerosi geni di resistenza agli antibiotici (ARGs) e favoriscono l’espansione di lignaggi multi-resistenti (MDR) [10]. Sebbene la comparsa della resistenza attraverso modificazioni genetiche sia un processo naturale, le attività antropiche e quelle legate agli animali esercitano pressioni selettive che spingono la resistenza agli antibiotici oltre i livelli naturali.

MECCANISMO GENETICO	DESCRIZIONE	GENE, ORGANISMO, RISULTATO
MUTAZIONE ADATTIVA	Le mutazioni sono innescate da fattori di stress, come una bassa esposizione agli antibiotici	<i>DNA girasi, E. coli,</i> resistenza ai fluorochinoloni
MUTAZIONE SPONTANEA	Durante la replicazione si verificano mutazioni casuali del DNA	<i>rpsL, E. coli,</i> resistenza alla streptomicina
TRASFERIMENTO GENICO ORIZZONTALE	Trasferimento di geni di resistenza tra batteri tramite coniugazione, trasformazione e batteriofagi	<i>mcr1, E. coli,</i> resistenza alla colistina
IPERMUTAZIONE	Forte aumento del tasso di mutazione causato da difetti nei sistemi di riparazione del DNA	<i>DNA girasi, Pseudomonas aeruginosa,</i> resistenza ai fluorochinoloni
TRASFERIMENTO VERTICALE	Geni di resistenza trasmessi da una generazione batterica alla successiva	<i>VanA, Enterococcus,</i> resistenza alla vancomicina

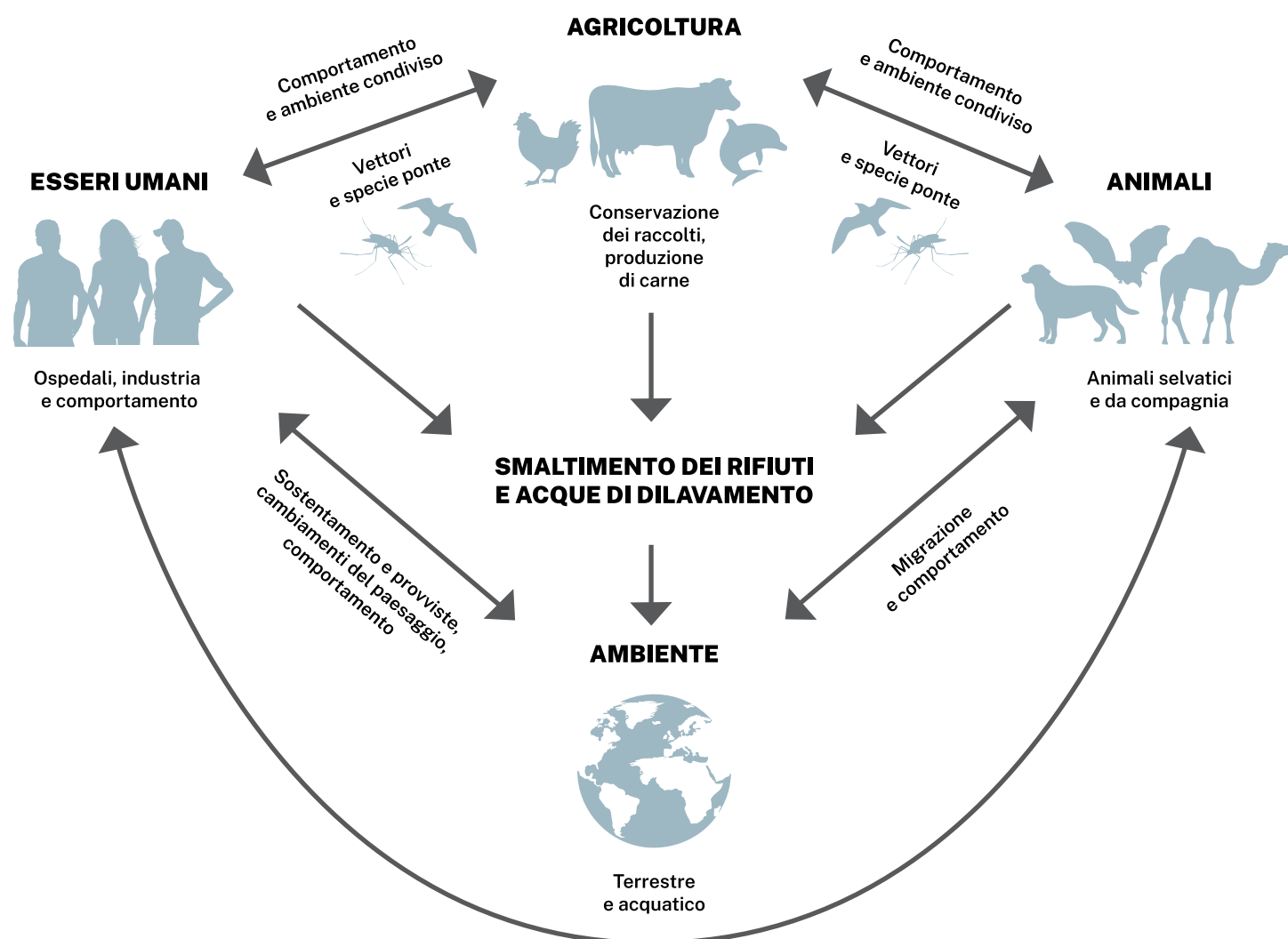
↑ Tab. 1
Meccanismi genetici dell’ABR
Fonti
[52], [53]

Fattori legati alle attività umane della resistenza agli antibiotici
L’inquinamento di origine antropica, che comprende il deflusso delle attività agricole, le acque reflue e i rifiuti farmaceutici e industriali, ha un impatto rilevante sugli ambienti terrestri e acquatici, rendendoli importanti serbatoi di resistenza agli antibiotici (ABR) [9], [14], [15]. Gli effluenti ospedalieri presentano concentrazioni significativamente più elevate di geni di resistenza agli antibiotici (ARGs) e di batteri resistenti rispetto alle acque reflue urbane [16], [17], [18]. Il deflusso delle attività agricole contribuisce alla diffusione della resistenza nell’ambiente e al bioaccumulo di antibiotici negli organismi marini [20], [21], [22], [23]. Gli impianti di trattamento delle acque reflue sono emersi come nodi critici che favoriscono l’accumulo di ARGs e lo scambio genetico [19], mentre la sorveglianza basata sulle acque reflue (wastewater-based surveillance, WBS) rappresenta oggi un sistema di allerta precoce, in una prospettiva One Health, per l’individuazione di minacce emergenti [24], [25].

Fattori zoonotici della resistenza agli antibiotici
Sia gli animali domestici sia quelli selvatici contribuiscono allo sviluppo e alla dif-

fusione della resistenza agli antibiotici, fenomeno amplificato dalle interazioni con ambienti contaminati e con gli esseri umani [26], [27], [28]. Le malattie infettive zoonotiche rappresentano il 60% delle malattie infettive nell'uomo [29], e il passaggio di patogeni tra esseri umani e animali offre opportunità per la trasmissione della resistenza [30], [31], [32], [33]. Le infezioni causate da batteri resistenti ai farmaci possono trasmettersi attraverso il contatto con animali da allevamento e tramite prodotti alimentari che trasportano geni di resistenza agli antibiotici (ARGs), esponendo a un rischio particolarmente elevato le persone maggiormente esposte, come i lavoratori agricoli. Ceppi di *E. coli* multi-resistenti (MDR) sono stati individuati in diverse specie di pipistrelli e uccelli migratori, con un potenziale ampliamento dell'area di trasmissione [33]. La trasmissione zoonotica della resistenza agli antibiotici evidenzia il principio fondamentale dell'approccio One Health, sottolineando la necessità di affrontare questo problema nell'ambito di un quadro One Health.

Fig. 1
Ciclo di resistenza agli antibiotici



Patogeni prioritari

I batteri multi-resistenti, o "superbatteri", sono una priorità assoluta

I batteri multi-resistenti (MDR), o "superbatteri", rappresentano un grave problema di sanità pubblica a causa delle limitate opzioni terapeutiche disponibili, con conseguenti elevati livelli di morbidità e mortalità [2], [34], [35]. Le infezioni batteriche MDR, inizialmente associate soprattutto all'ambiente ospedaliero, si sono progressivamente diffuse anche nella comunità [36], [37], [38], [39].

Il WHO Global Antibiotic Resistance Surveillance Report 2025 indica che la maggior parte delle infezioni MDR è causata da organismi Gram-negativi: *Acinetobacter bau-*

mannii nelle infezioni del sangue, *Salmonella typhi* nelle infezioni gastroenteriche, *Escherichia coli* nelle infezioni del tratto urinario e *Neisseria gonorrhoeae* nelle infezioni urogenitali [6].

Definizione attuale delle priorità

La lista dei patogeni batterici prioritari dell'OMS (WHO Bacterial Priority Pathogens List) utilizza sei criteri per orientare

la ricerca e le strategie di intervento: mortalità, incidenza, carico di malattia non fatale, andamento della resistenza, trasmissibilità e prevenibilità [39]. Nel 2024 l'OMS ha pubblicato anche un rapporto sui patogeni endemici prioritari a livello globale per la ricerca sui vaccini [40], riconoscendo che lo sviluppo di vaccini è fondamentale per affrontare la resistenza agli antibiotici (ABR) [6]. Poiché molti antibiotici stanno diventando inefficaci, la soluzione è prevenire le infezioni, riducendo così il ricorso a questi farmaci [7], [41], [42], [43]. I vaccini veterinari rappresentano uno strumento importante per ridurre la resistenza agli antibiotici sia negli esseri umani sia negli animali [44], [45], ma non esiste ancora una lista globale equivalente di patogeni prioritari per lo sviluppo di vaccini veterinari, né una lista globale di patogeni prioritari in una prospettiva One Health.

Utilizzare un quadro One Health per la definizione delle priorità

Un quadro di definizione delle priorità basato sull'approccio One Health può contribuire a colmare una lacuna particolarmente evidente nel sistema globale di definizione delle priorità per lo sviluppo di vaccini veterinari contro le malattie infettive zoonotiche. Il processo potrebbe iniziare con una valutazione incrociata dei patogeni zoonotici presenti nella lista OMS dei patogeni endemici globali prioritari per la ricerca sui vaccini, nella lista dei patogeni prioritari della WOAHA e nella lista dei patogeni prioritari dell'AVMA (Fig. 2). Si potrebbe quindi valutare la fattibilità dello sviluppo di vaccini veterinari. Infine, l'applicazione di un consolidato quadro One Health per la definizione delle priorità consentirebbe di finalizzare la lista. La definizione delle priorità a livello globale dovrebbe riflettere due principi fondamentali:

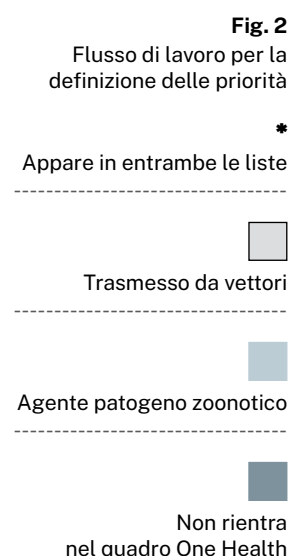
- la prevenzione è il modo più efficace per contrastare le infezioni resistenti agli antibiotici
- la resistenza agli antibiotici è una sfida One Health che richiede una collaborazione interdisciplinare

Conclusioni

Oggi una infezione batterica su sei è resistente agli antibiotici [6]. Rafforzare la prevenzione delle infezioni attraverso misure come l'igiene, il trattamento delle acque reflue e le vaccinazioni rimane essenziale. Un solido programma di uso appropriato degli antibiotici, affiancato da strategie di prevenzione delle infezioni e da un uso mirato della diagnostica, può contribuire ad affrontare il problema attuale. L'intelligenza artificiale (AI) e il machine learning (ML) aprono inoltre nuove possibilità per affrontare la resistenza agli antibiotici. Possono essere utilizzati nella sorveglianza della resistenza, nello sviluppo di nuove terapie farmacologiche, nella diagnostica e nelle strategie di contenimento della resistenza [91], [92], [93].

Negli ultimi anni sono stati compiuti sforzi significativi per rafforzare l'uso responsabile degli antibiotici e la sorveglianza a livello globale. Centoquattro Paesi trasmettono dati al sistema GLASS dell'OMS (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System), e 111 Paesi hanno fornito alla WOAHA dati sulle vendite di antibiotici destinati agli animali [6], [49]. Rimangono tuttavia limitate le informazioni sull'uso degli antibiotici in agricoltura, nonostante questo settore rappresenti il maggiore consumatore di antibiotici. Le disparità geografiche sono evidenti e la maggior parte dei dati proviene dalle regioni europea e del Mediterraneo orientale [6], [49], [50], [51].

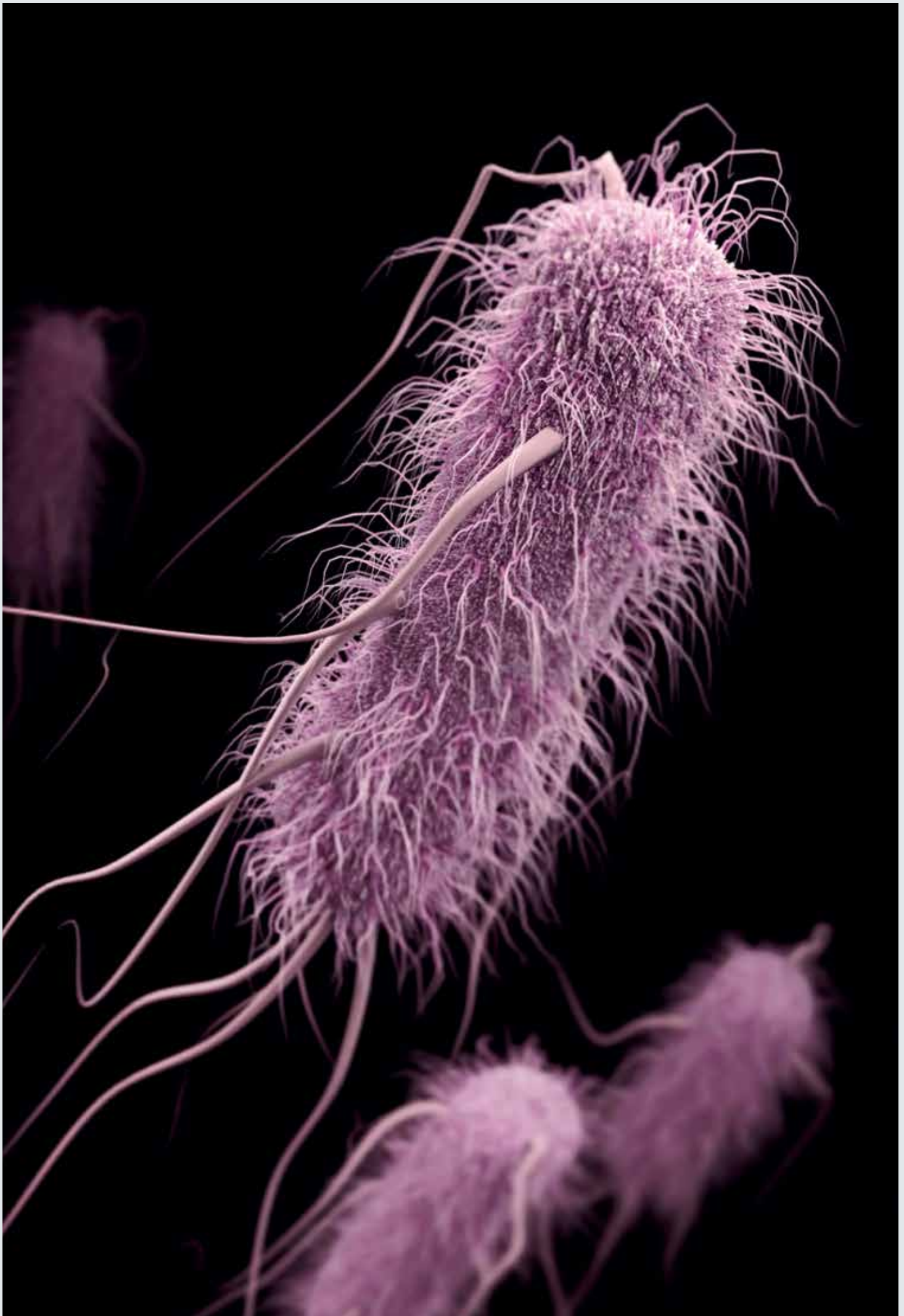
Al centro dell'agenda sulla resistenza agli antibiotici vi è il riconoscimento dell'ABR come una sfida One Health. Pur essendo in larga parte guidata dalle attività umane, l'emergere e la trasmissione della resistenza agli antibiotici seguono dinamiche cicliche e richiedono soluzioni interdisciplinari. L'adozione di un approccio One Health è necessaria per affrontare il crescente peso della resistenza mentre entriamo in un'era post-antibiotica.



Agenti patogeni endemici prioritari dell'OMS per lo sviluppo di vaccini 2024 (esseri umani)	Agenti patogeni prioritari per la salute animale (WOAH e AVMA combinate)	Agenti patogeni da valutare nell'ambito di un approccio One Health
E. coli patogeno extraintestinale *	E. coli (<i>E. coli</i> O157:H7) *	E. coli spp.
HIV-1		Staphylococcus aureus
Klebsiella pneumonia	E. granulosus	Streptococcus spp. (<i>Streptococcus</i> Gruppo A, <i>Streptococcus</i> Gruppo B, <i>S. suis</i> tipo 2)
Mycobacterium tuberculosis	C. jejuni + Campylobacter spp.	Shigella spp.
Staphylococcus aureus *	M. bovis	Salmonella spp. (<i>Salmonella</i> non tifoide, <i>S. enterica</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. enterica</i> sierotipo cholerasuis, <i>S. enterica</i> typhimurium)
Streptococcus Gruppo A *	Salmonella spp. (<i>S. enterica</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. enterica</i> sierotipo cholerasuis, <i>S. enterica</i> typhimurium) *	Norovirus
Virus Epatite C	Staphylococcus spp. (<i>S. aureus</i>) *	
Virus respiratorio sinciziale	Streptococcus spp. (<i>Streptococcus suis</i> tipo 2) *	
Shigella spp. *	V. parahaemolytic	
Cytomegalovirus	V. vulnificus	
Influenza virus	Aeromonas spp. (<i>A. salmonicida</i> , <i>A. hydrophila</i>)	
Dengue virus	Edwardsiella spp. (E. ictaluri, E. piscicida)	
Streptococcus Gruppo B *	Flavobacterium psychrophilum	
Specie Leishmania	Ornithobacterium rhinotracheale	
Salmonella non tifoide *	Pasteurella multocida	
Norovirus *	B. melitensis	
Plasmodium falciparum	B. abortus	
	T. spiralis	
	L. monocytogenes	
	T. solium	
	B. melitensis	
	Shigella spp. *	
	Brucella spp.	
	Norovirus *	
	T. gondii	

► Analisi delle priorità relative a patogeni selezionati per produrre un elenco definitivo delle priorità.

► Esistono vaccini veterinari per *E. coli* e *S. aureus*, ma c'è ancora margine per ampliare la copertura dei ceppi e delle specie e migliorare i vaccini attuali.



ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THE ONE HEALTH APPROACH

Parinitha Kaza
Sumana Goli
Ramanan Laxminarayan

The World Health Organization warns that the world may be entering a post-antibiotic era

Antibiotics are among the most important advances in public health. Antibiotics were widely regarded as “miracle drugs” as they transformed healthcare by sharply reducing deaths from bacterial infections^[1]. The Golden Era of antibiotic discovery (1940s – 1970s) brought the development of many major antibiotic classes, including β -lactams, aminoglycosides, tetracyclines, macrolides, glycopeptides, quinolones, and carbapenems^[2]. Their use expanded beyond human medicine into veterinary medicine and agriculture^[3]. Soon after antibiotics were introduced, antibiotic resistance (ABR) began to emerge^{[1], [4]}.

Despite the rapidly rising resistance, antibiotic innovation has slowed and few new drug classes have been developed. The World Health Organization warns that the world may be entering a post-antibiotic era, in which common infections and routine medical procedures could once again become life-threatening^[5]. Here we review the One Health drivers of antibiotic resistance and propose a global One Health prioritization of veterinary vaccine development to address zoonotic infectious disease recognizing the interconnected health of humans, animals, and the environment.

Antibiotic resistance development and transmission

Antibiotic resistance develops when bacteria undergo genetic changes that help them survive exposure to lethal concentrations of antibiotics. Antibiotics create selective pressure, allowing resistant bacteria to survive and multiply while susceptible ones die^[5]. Mechanisms of resistance are transmitted between humans, animals, and the environment through various pathways including zoonotic transmission, environmental contamination, and physical interactions^[6].

Natural drivers of antibiotic resistance

Many bacteria naturally produce antibiotics, and as a result, resistance genes are also naturally present in the environment—forming what is known as the *resistome*^{[4], [5]}. Antibiotic resistance genes have been detected in aquatic environments that predate anthropogenic antibiotic use, demonstrating that resistance is not solely a product of human activity^{[11], [12], [13]}. Plasmids are the main drivers of antibiotic resistance spread across species and ecological boundaries. They carry multiple antibiotic resistance genes (ARGs) and enable expansion of MDR lineages^[10]. While

← imagine di / image by
Centers for Disease Control
and Prevention (CDC)

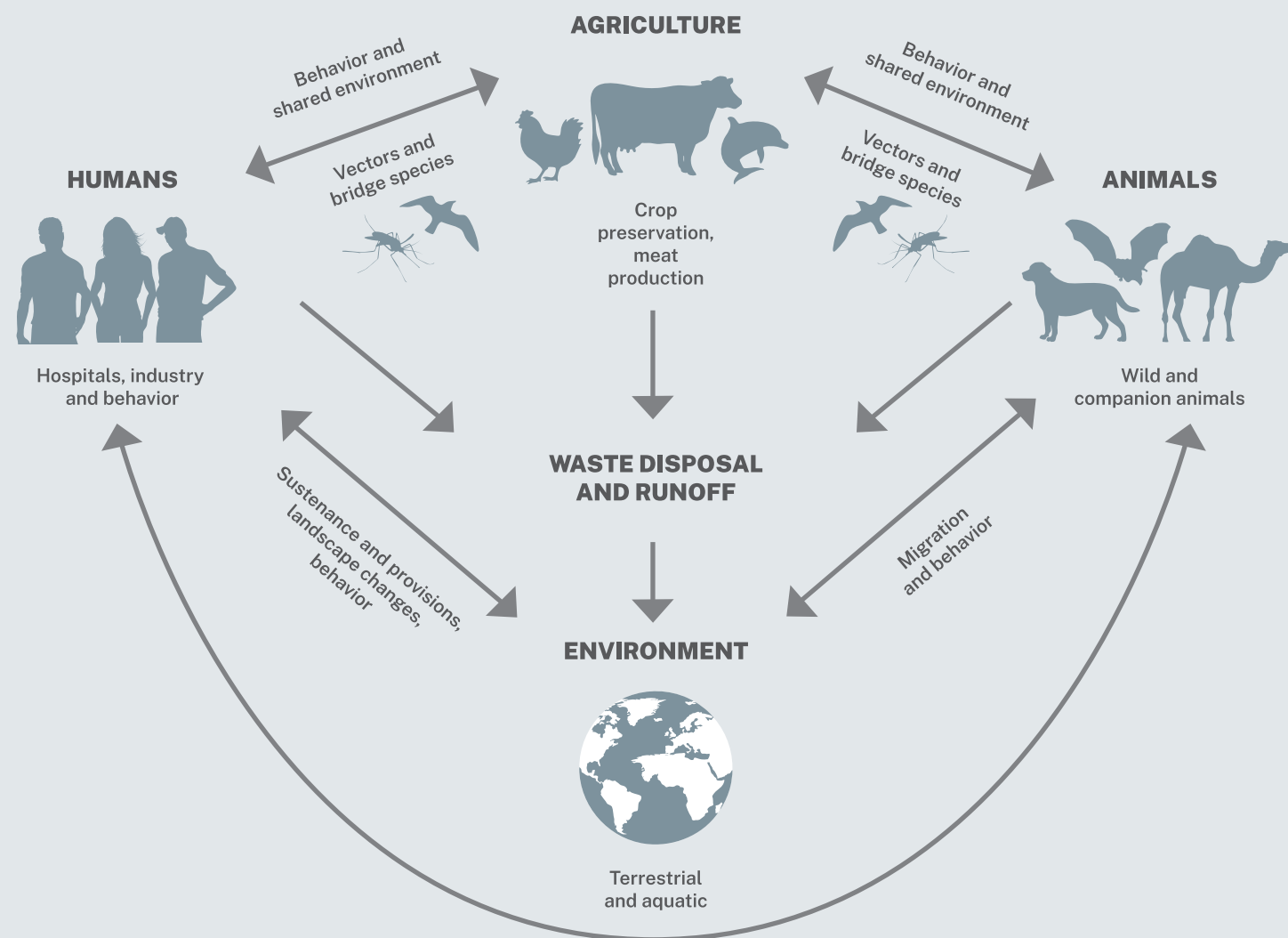
resistance through genetic modification is a routine process in nature, anthropogenic and zoonogenic activities place selective pressures that drive antibiotic resistance beyond natural levels.

GENETIC MECHANISM	DESCRIPTION	GENE, ORGANISM, OUTCOME
ADAPTIVE MUTATION	Mutations are triggered by stress, such as low antibiotic exposure	<i>DNA gyrase, E. coli,</i> fluoroquinolone resistance
SPONTANEOUS MUTATION	Random DNA changes occur during replication	<i>rpsL, E. coli,</i> streptomycin resistance
HORIZONTAL GENE TRANSFER	Transfer resistance genes between bacteria via conjugation, transformation, and phages	<i>mcr1, E. coli,</i> colistin resistance
HYPERMUTATION	Strongly increased mutation rate caused by defects in DNA repair systems	<i>DNA gyrase,</i> <i>Pseudomonas aeruginosa,</i> fluoroquinolone resistance
VERTICAL TRANSFER	Resistant genes transferred from parent bacteria to offspring	<i>VanA, Enterococcus,</i> vancomycin resistance

↑ Tab. 1
Genetic mechanisms of ABR
Sources
[52], [53]

Anthropogenic drivers of antibiotic resistance
Anthropogenic pollution, including agricultural runoff, wastewater, pharmaceutical and industrial waste, critically impact soil and aquatic environments, making them well-known reservoirs of ABR [9], [14], [15]. Hospital effluents have significantly higher concentrations of ARGs and antibiotic-resistant bacteria compared to communal wastewater [16], [17], [18]. Agricultural runoff contributes to resistance within the environment and the bioaccumulation of antibiotics in marine organisms [20], [21], [22], [23]. Wastewater treatment plants have emerged as critical hubs promoting ARG accumulation and gene exchange [19], and wastewater-based surveillance (WBS) now serves as a One Health early warning system for emerging threats [24], [25].

Zoonotic drivers of antibiotic resistance
Both domestic and wild animals contribute to the development and spread of antibiotic resistance, heightened by interactions with contaminated environments and humans [26], [27], [28]. Zoonotic infectious diseases account for 60% infectious diseases in humans [29], and the transfer of pathogens between humans and animals provides opportunity for the transfer of resistance [30], [31], [32], [33]. Drug resistant infections can be transmitted via contact with farm animals and through food products carrying ARGs; putting those with particularly high exposure, like agricultural workers, at high risk. MDR *E. coli* have been detected in various bats and migratory birds, potentially increasing the range of transmission [33]. The zoonotic transmission of antibiotic resistance highlights the core principle of One Health, emphasizing the necessity of approaching antibiotic resistance with a One Health framework.



↑ **Fig. 1**
Antibiotic resistance cycle

Priority pathogens

Multidrug resistance or “superbugs” are high priority

MDR bacteria or “superbugs” are a critical public health issue because of the limited treatment options available, leading to high morbidity and mortality [2], [34], [35]. MDR bacterial infections have evolved from being hospital-acquired to community-acquired [36], [37], [38], [39].

The WHO Global Antibiotic Resistance Surveillance Report 2025 indicates that the majority of MDR infections are from Gram-negative organisms: *Acinetobacter baumannii* in bloodstream infections, *Salmonella typhi* in gastrointestinal infections, *Escherichia coli* in urinary tract infections, and *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital infections [6].

Current prioritization

The WHO Bacterial Priority Pathogens uses six criteria to guide research and strategy: mortality, incidence, non-fatal health burden, trend of resistance, transmissibility, and preventability [39]. In 2024, the WHO released a report of priority global endemic pathogens for vaccine research [40], given that vaccine development is imperative in addressing ABR [6]. Considering most antibiotics are becoming ineffective, the solution is to prevent infections thereby reducing antibiotic use [7], [41], [42], [43]. Veterinary vaccines are an important tool for reducing ABR in both humans and animals [44], [45], yet there is no equivalent global priority pathogen list for veterinary vaccine development nor a global One Health priority pathogen list.

Using a One Health framework for prioritization

A One Health prioritization framework can help address a glaringly critical gap in global prioritization of veterinary vaccine development to address zoonotic infectious diseases. It could begin with a cross-assessment of zoonotic pathogens on the WHO priority global endemic pathogens for vaccine research, WOAHP priority pathogens list, and the AVMA priority pathogen list (*Fig. 2*). The feasibility of veterinary vaccine development can be evaluated. Finally, implementation of an established One Health prioritization framework to finalize the priority list. Global prioritization needs to reflect that:

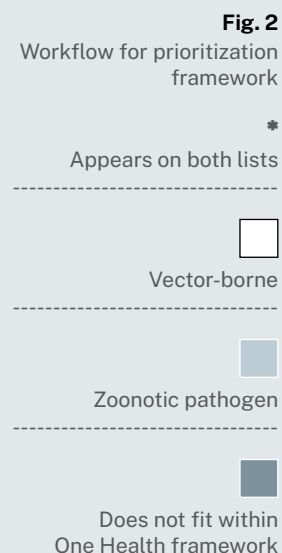
- prevention is the best way to confront antibiotic resistant infections
- antibiotic resistance is a One Health challenge requiring interdisciplinary collaboration

Conclusions

Today, one in six bacterial infections are resistant to antibiotics [6]. Strengthening infection prevention through sanitation, wastewater treatment, and immunizations remain essential. A robust antibiotic stewardship program coupled with infection prevention and diagnostic stewardship could help tackle the current problem. Artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) open the door to new approaches in addressing antibiotic resistance. They can be used in antibiotic resistance surveillance, development of new drug therapies, diagnostics, and resistance mitigation [46], [47], [48].

Significant effort has gone toward global stewardship and surveillance. One hundred and four countries report data to WHO's Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System, and 111 countries reported antibiotic sales data for animals to the WOAHP [6], [49]. There is still limited data on antibiotic use in agriculture, even though this sector is the largest consumer of antibiotics. The geographic disparity is notable and most data is from European and Eastern Mediterranean regions [6], [49], [50], [51].

The core of the antibiotic resistance agenda is the recognition of ABR as a One Health challenge. Though largely driven by anthropogenic activity, antibiotic resistance emergence and transmission are cyclical and require interdisciplinary solutions. Implementation of a One Health approach is necessary to address the increasing burden of resistance as we enter a post-antibiotic era.



WHO priority endemic pathogens for vaccine development 2024 (humans)	Priority pathogens for animal health (combined WOA and AVMA)	Pathogens to assess using a One Health framework
Extra intestinal pathogenic <i>E. coli</i> *	<i>E. coli</i> (<i>E. coli</i> O157:H7) *	<i>E. coli</i> spp.
HIV-1		<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>E. granulosus</i>	<i>Streptococcus</i> spp. (Group A streptococcus, Group B streptococcus, <i>S. suis</i> type 2)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>C. jejuni</i> + <i>Campylobacter</i> spp.	<i>Shigella</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> *	<i>M. bovis</i>	<i>Salmonella</i> spp. (non-typhoidal <i>Salmonella</i> , <i>S. enterica</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. enterica</i> serotype cholerasuis, <i>S. enterica</i> typhimurium)
Group A streptococcus *	<i>Salmonella</i> spp. (<i>S. enterica</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. enterica</i> serotype cholerasuis, <i>S. enterica</i> typhimurium) *	Norovirus
Hepatitis C virus	<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i>) *	
Respiratory syncytial virus	<i>Streptococcus</i> spp. (<i>Streptococcus suis</i> type 2) *	
<i>Shigella</i> spp. *	<i>V. parahaemolyticus</i>	
Cytomegalovirus	<i>V. vulnificus</i>	
Influenza virus	<i>Aeromonas</i> spp. (<i>A. salmonicida</i> , <i>A. hydrophila</i>)	
Dengue virus	<i>Edwardsiella</i> spp. (<i>E. ictaluri</i> , <i>E. piscicida</i>)	
Group B streptococcus *	<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	
<i>Leishmania</i> species	<i>Ornithobacterium rhinotracheale</i>	
Non-typhoidal <i>Salmonella</i> *	<i>Pasteurella multocida</i>	
Norovirus *	<i>B. melitensis</i>	
<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>B. abortus</i>	
	<i>T. spiralis</i>	
	<i>L. monocytogenes</i>	
	<i>T. solium</i>	
	<i>B. melitensis</i>	
	<i>Shigella</i> spp. *	
	<i>Brucella</i> spp.	
	Norovirus *	
	<i>T. gondii</i>	

- ▶ A prioritization analysis on selected pathogens to produce a finalized priority list.
- ▶ Veterinary vaccines exist for *E. coli* and *S. aureus*, but there is still scope to broaden strain and species coverage and to improve current vaccines.

Bibliografia / Bibliography

1. C. J. L. Murray, K. S. Ikuta, F. Sharara, and others, "Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 399, pp. 629–655, 2022.
2. J. Davies and D. Davies, "Origins and Evolution of Antibiotic Resistance," *Microbiol. Mol. Biol. Rev. MMBR*, vol. 74, no. 3, pp. 417–433, Sep. 2010, doi: 10.1128/MMBR.00016-10.
3. G. Muteeb, M. T. Rehman, M. Shahwan, and M. Aatif, "Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review," *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 11, p. 1615, Nov. 2023, doi: 10.3390/ph16111615.
4. World Health Organization, "Antimicrobial resistance — Fact sheet." Geneva, 2023.
5. M. A. Salam *et al.*, "Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health," *Healthc. Basel Switz.*, vol. 11, no. 13, Jul. 2023, doi: 10.3390/healthcare11131946.
6. World Health Organization, *Global Antibiotic Resistance Surveillance Report 2025 WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)*. Geneva: World Health Organization, 2025.
7. M. C. La Rosa, "Innovations for countering AMR," *Antibiot. Basel Switz.*, vol. 14, no. 2, p. 131, 2025.
8. W. Y. Belay *et al.*, "Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review," *Front. Pharmacol.*, vol. 15, Aug. 2024, doi: 10.3389/fphar.2024.1444781.
9. H. Heuer and K. Smalla, "Plasmids foster diversification and adaptation of bacterial populations in soil," *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 36, no. 6, pp. 1083–1104, Nov. 2012, doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00337.x.
10. A. M. Bello *et al.*, "A potent, covalent inhibitor of orotidine 5'-monophosphate decarboxylase with antimalarial activity," *J. Med. Chem.*, vol. 50, no. 5, pp. 915–21, Mar. 2007, doi: 10.1021/jm060827p.
11. Z. Wu and X. Zhang, "Emergence of antibiotic-resistant pathogens in ancient deep-sea sediments predates anthropogenic antibiotic use," *Environ. Int.*, vol. 199, p. 109488, May 2025, doi: 10.1016/j.envint.2025.109488.
12. V. M. D'Costa *et al.*, "Antibiotic resistance is ancient," *Nature*, vol. 477, no. 7365, pp. 457–461, Sep. 2011, doi: 10.1038/nature10388.
13. K. Bhullar *et al.*, "Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome," *PLOS ONE*, vol. 7, no. 4, p. e34953, Apr. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0034953.
14. N. Ahmad, R. M. Joji, and M. Shahid, "Evolution and implementation of One Health to control the dissemination of antibiotic-resistant bacteria and resistance genes: A review," *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 12, Jan. 2023, doi: 10.3389/fcimb.2022.1065796.
15. A. Lupo, S. Coyne, and T. U. Berendonk, "Origin and Evolution of Antibiotic Resistance: The Common Mechanisms of Emergence and Spread in Water Bodies," *Front. Microbiol.*, vol. 3, Jan. 2012, doi: 10.3389/fm-cb.2012.00018.
16. G. K. Paulus, L. M. Hornstra, N. Alygizakis, J. Slobodnik, N. Thomaidis, and G. Medema, "The impact of on-site hospital wastewater treatment on the downstream communal wastewater system in terms of antibiotics and antibiotic resistance genes," *Int. J. Hyg. Environ. Health*, vol. 222, no. 4, pp. 635–644, May 2019, doi: 10.1016/j.ijheh.2019.01.004.
17. S. Rodriguez-Mozaz *et al.*, "Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river," *Water Res.*, vol. 69, pp. 234–242, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.watres.2014.11.021.
18. One Health Trust, "Scoping Report on Antimicrobial Resistance in India," 2017.
19. Y. Yan, D. Fu, and J. Shi, "Screening and Immobilizing the Denitrifying Microbes in Sediment for Bioremediation," *Water*, vol. 11, no. 3, p. 614, Mar. 2019, doi: 10.3390/w11030614.
20. G. E. Agga, T. M. Arthur, L. M. Durso, D. M. Harhay, and J. W. Schmidt, "Antimicrobial-Resistant Bacterial Populations and Antimicrobial Resistance Genes Obtained from Environments Impacted by Livestock and Municipal Waste," *PLOS ONE*, vol. 10, no. 7, p. e0132586, Jul. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0132586.
21. J. Dong *et al.*, "Transport and fate of antibiotics in a typical aqua-agricultural catchment explained by rainfall events: Implications for catchment management," *J. Environ. Manage.*, vol. 293, p. 112953, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.jenvman.2021.112953.
22. H. K. Allen, J. Donato, H. H. Wang, K. A. Cloud-Hansen, J. Davies, and J. Handelsman, "Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments," *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 8, no. 4, pp. 251–259, Apr. 2010, doi: 10.1038/nrmicro2312.
23. X. Zhang *et al.*, "Antibiotics in mariculture organisms of different growth stages: Tissue-specific bioaccumulation and influencing factors," *Environ. Pollut.*, vol. 288, p. 117715, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.envpol.2021.117715.
24. M. D. Parkins *et al.*, "Wastewater-based surveillance as a tool for public health action: SARS-CoV-2 and beyond," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 37, no. 1, pp. e00103-22, Mar. 2024, doi: 10.1128/cmr.00103-22.

25. N. Potgieter, M. C. Rikhotso, L. O. Kachienga, R. Badzhi, and A. N. Traoré, "Environmental Surveillance of ESKAPE Bacteria in Wastewater and Rivers in the Vhembe District, South Africa: Public Health Risks from a One Health Perspective," *Water*, vol. 17, no. 20, p. 2999, Oct. 2025, doi: 10.3390/w17202999.
26. M. Vittecoq et al., "VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* in gulls from southern France," *Ecol. Evol.*, vol. 7, no. 4, pp. 1224–1232, 2017, doi: 10.1002/ece3.2707.
27. R. Hu, M. Ren, S. Liang, S. Zou, and D. Li, "Effects of antibiotic resistance genes on health risks of rivers in habitat of wild animals under human disturbance – based on analysis of antibiotic resistance genes and virulence factors in microbes of river sediments," *Ecol. Evol.*, vol. 14, no. 5, p. e11435, 2024, doi: 10.1002/ece3.11435.
28. M. L. Power, S. Emery, and M. R. Gillings, "Into the Wild: Dissemination of Antibiotic Resistance Determinants via a Species Recovery Program," *PLOS ONE*, vol. 8, no. 5, p. e63017, May 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0063017.
29. N. A. Dafale, S. Srivastava, and H. J. Purohit, "Zoonosis: An Emerging Link to Antibiotic Resistance Under 'One Health Approach,'" *Indian J. Microbiol.*, vol. 60, no. 2, pp. 139–152, Jun. 2020, doi: 10.1007/s12088-020-00860-z.
30. B. Walther et al., "Sharing More than Friendship — Nasal Colonization with Coagulase-Positive Staphylococci (CPS) and Co-Habitation Aspects of Dogs and Their Owners," *PLOS ONE*, vol. 7, no. 4, p. e35197, Apr. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0035197.
31. C. W. Knetsch et al., "Zoonotic Transfer of *Clostridium difficile* Harboring Antimicrobial Resistance between Farm Animals and Humans," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 56, no. 3, p. 10.1128/jcm.01384-17, Feb. 2018, doi: 10.1128/jcm.01384-17.
32. X. Liu, K. Thungrat, and D. M. Boothe, "Occurrence of OXA-48 Carbapenemase and Other β -Lactamase Genes in ESBL-Producing Multidrug Resistant *Escherichia coli* from Dogs and Cats in the United States, 2009–2013," *Front. Microbiol.*, vol. 7, Jul. 2016, doi: 10.3389/fmicb.2016.01057.
33. I. D. Olaru, B. Walther, and F. Schaumburg, "Zoonotic sources and the spread of antimicrobial resistance from the perspective of low and middle-income countries," *Infect. Dis. Poverty*, vol. 12, no. 03, pp. 73–87, Jun. 2023, doi: 10.1186/s40249-023-01113-z.
34. S. J. Dunn, C. Connor, and A. McNally, "The evolution and transmission of multi-drug resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: the complexity of clones and plasmids," *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 51, pp. 51–56, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.mib.2019.06.004.
35. A. McNally et al., "Diversification of Colonization Factors in a Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Lineage Evolving under Negative Frequency-Dependent Selection," *mBio*, vol. 10, no. 2, p. 10.1128/mbio.00644-19, Apr. 2019, doi: 10.1128/mbio.00644-19.
36. A. Bharadwaj, A. Rastogi, S. Pandey, S. Gupta, and J. S. Sohal, "Multidrug-Resistant Bacteria: Their Mechanism of Action and Prophylaxis," *BioMed Res. Int.*, vol. 2022, no. 1, p. 5419874, 2022, doi: 10.1155/2022/5419874.
37. M. S. Arcilla et al., "Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 17, no. 1, pp. 78–85, Jan. 2017, doi: 10.1016/S1473-3099(16)30319-X.
38. R. Laxminarayan et al., "Antibiotic resistance — the need for global solutions," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 13, no. 12, pp. 1057–1098, Dec. 2013, doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
39. World Health Organization, *WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance, to Guide Research, Development, and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance*, 1st ed. Geneva: World Health Organization, 2024.
40. M. Hasso-Agopsowicz et al., "Identifying WHO global priority endemic pathogens for vaccine research and development (R&D) using multi-criteria decision analysis (MCDA): an objective of the Immunization Agenda 2030," *eBioMedicine*, vol. 0, no. 0, Nov. 2024, doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105424.
41. European Food Safety Authority, "Prioritisation of zoonotic diseases for coordinated surveillance systems under the One Health approach for cross-border pathogens that threaten the Union," *EFSA J.*, vol. 21, no. 3, p. e07853, 2023, doi: 10.2903/j.efsa.2023.7853.
42. I. Frost et al., "The role of bacterial vaccines in the fight against antimicrobial resistance: an analysis of the preclinical and clinical development pipeline," *Lancet Microbe*, vol. 4, no. 2, pp. e113–e125, Feb. 2023, doi: 10.1016/S2666-5247(22)00303-2.
43. National Vaccine Advisory Committee, "A Call for Greater Consideration for the Role of Vaccines in National Strategies to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria: Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee," *Public Health Rep.*, vol. 131, no. 1, pp. 11–16, 2016.
44. G. B. Nielsen, J. P. Nielsen, J. Haugegaard, M. J. Denwood, and H. Houe, "Effect of vaccination against sub-clinical Porcine Circovirus type 2 infection in a high-health finishing pig herd: A randomised clinical field trial," *Prev. Vet. Med.*, vol. 141, pp. 14–21, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.04.003.
45. L. Collineau et al., "Herd-specific interventions to reduce antimicrobial usage in pig production without jeopardising technical and economic performance," *Prev. Vet. Med.*, vol. 144, pp. 167–178, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.05.023.
46. S. E. El-Sayed, A. A. Messiha, and M. Zafer, "Effective alternative strategies to combat challenges associated with MDR bacterial infections: Drug repurposing, role of artificial intelligence, and novel therapeutic options," *J. Infect. Public Health*, vol. 19, no. 2, p. 103058, Feb. 2026, doi: 10.1016/j.jiph.2025.103058.
47. Z. Al-Shaebi, M. Akdeniz, A. O. Ahmed, M. Altunbek, and O. Aydin, "Breakthrough Solution for Antimicrobial Resistance Detection: Surface-Enhanced Raman Spectroscopy-based on Artificial Intelligence," *Adv. Mater. Interfaces*, vol. 12, no. 14, p. 2300664, 2025, doi: 10.1002/admi.202300664.
48. F. Wong, C. de la Fuente-Nunez, and J. J. Collins, "Leveraging artificial intelligence in the fight against infectious diseases," *Science*, vol. 381, no. 6654, pp. 164–170, Jul. 2023, doi: 10.1126/science.adh1114.
49. World Organization for Animal Health, "Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. 9th Report," WOA (World Organisation for Animal Health), 2025. doi: 10.20506/woah.3584.
50. T. P. Van Boeckel et al., "Global trends in antimicrobial use in food animals," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 112, no. 18, pp. 5649–5654, May 2015, doi: 10.1073/pnas.1503141112.
51. E. Klein and A. Hamilton, "U.S. Livestock Antibiotic Use Is Rising, Medical Use Falls." Accessed: Dec. 09, 2025. [Online]. Available: <https://www.nrdc.org/bio/david-wallinga-md/us-livestock-antibiotic-use-rising-medical-use-falls-0>
52. R. Baweja, M. Singh, S. Shukla, R. Ravi, R. Ahmad, and A. Mishra, "Antimicrobial resistance: Mechanism, causes, prevention and societal impact," *The Microbe*, vol. 9, p. 100617, Dec. 2025, doi: 10.1016/j.microb.2025.100617.
53. P. L. Foster, "Stress-Induced Mutagenesis in Bacteria," *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, vol. 42, no. 5, pp. 373–397, Jan. 2007, doi: 10.1080/10409230701648494.