

9

A bioinformática como aliada no enfrentamento da resistência antimicrobiana

Autores 9.1

Paloma da Silva Teixeira , Josicelli Souza Crispim 

Revisão: Ana Carolina Silva Bulla , Luana Luiza Bastos , Milenna M Pirovani 

Cite este artigo 9.1

Teixeira, Paloma da Silva; Crispim, Josicelli Souza. **A bioinformática como aliada no enfrentamento da resistência antimicrobiana**. BIOINFO, (5), 9 (2025). doi: 10.51780/bioinfo-05-09

Resumo 9.1

A resistência antimicrobiana (RAM) constitui uma ameaça crescente à saúde pública global, comprometendo a eficácia dos tratamentos e aumentando a mortalidade associada a infecções hospitalares. A compreensão dos mecanismos genéticos que sustentam esse fenômeno é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras. Nesse contexto, a bioinformática tem se consolidado como uma ferramenta central para investigar elementos genéticos móveis, sistemas de defesa bacterianos e genes de resistência. Este artigo discute a importância de pesquisas que integram a identificação de profagos, sistemas CRISPR-Cas e genes de resistência em genomas de bactérias de interesse médico, ressaltando o papel dessas análises na elucidação da dinâmica evolutiva da resistência e na proposição de alternativas terapêuticas baseadas em genômica e biotecnologia.

Palavras-chave: CRISPR-Cas; profagos; genes de resistência; genômica bacteriana.

9.1 Introdução

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um dos maiores desafios científicos e sanitários do século XXI. Estima-se que, até 2050, infecções por microrganismos multirresistentes possam causar mais de 10 milhões de mortes anuais no mundo [1]. O uso indiscriminado de antibióticos em ambientes clínicos e agrícolas tem acelerado a seleção de cepas resistentes, comprometendo avanços médicos e elevando custos hospitalares.

Nesse cenário, compreender como as bactérias adquirem, mantêm e transmitem genes de resistência tornou-se uma prioridade global. Tais mecanismos envolvem não apenas mutações pontuais, mas também a ação de elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons, profagos e vesículas de membrana externa que favorecem a transferência horizontal de genes entre espécies distintas [2,16]. Paralelamente, sistemas bacterianos de defesa, como o CRISPR-Cas, desempenham papel crucial na modulação da interação entre bactérias e vírus bacteriófagos, influenciando diretamente a disseminação da resistência [3,4].

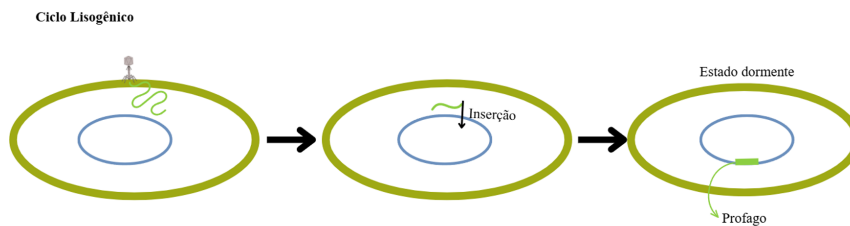


Figura 9.1: Representação esquemática do ciclo lisogênico. Após a infecção bacteriana, o genoma do fago pode integrar-se ao DNA do hospedeiro, estabelecendo uma fase de latência na qual o fago, agora denominado profago, é replicado passivamente junto com o cromossomo bacteriano. Durante esse estado, não ocorre lise celular nem produção ativa de partículas virais. Em condições de estresse, como danos ao DNA, o profago pode ser induzido a retornar ao ciclo lítico, promovendo a produção de novos fagos e a lise da célula hospedeira (não ilustrado). Fonte: adaptado de [12].

A integração desses três componentes, profagos, sistemas CRISPR-Cas e genes de resistência, constitui um campo estratégico para compreender a evolução e a persistência da resistência antimicrobiana. A bioinformática, ao possibilitar a análise comparativa de centenas de genomas completos, oferece meios para revelar conexões evolutivas e funcionais que seriam inviáveis por métodos experimentais isolados. Além de seu valor científico, essa abordagem tem repercussões diretas na saúde pública, ao permitir o monitoramento epidemiológico de surtos, a identificação precoce de cepas multirresistentes e o suporte ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas.

9.2 Profagos e sua contribuição para a plasticidade genômica bacteriana

Profagos são sequências derivadas de fagos integrados ao genoma bacteriano (Figura 9.1), capazes de alterar profundamente a biologia de seus hospedeiros. Além de fornecerem novos genes metabólicos e de virulência, esses elementos podem atuar como vetores de resistência, carregando determinantes genéticos associados a mecanismos de evasão antimicrobiana [2].

A identificação e caracterização de profagos em genomas de bactérias de interesse clínico, como *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, têm revelado seu papel na adaptação, na aquisição de novos fatores de virulência e na emergência de linhagens multirresistentes [5, 6]. Ferramentas como PHASTER, que utiliza alinhamentos, padrões estruturais e análises de integridade para diferenciar profagos intactos, incompletos ou degenerados, têm sido fundamentais para essa tarefa [13]. Além de seu papel evolutivo,

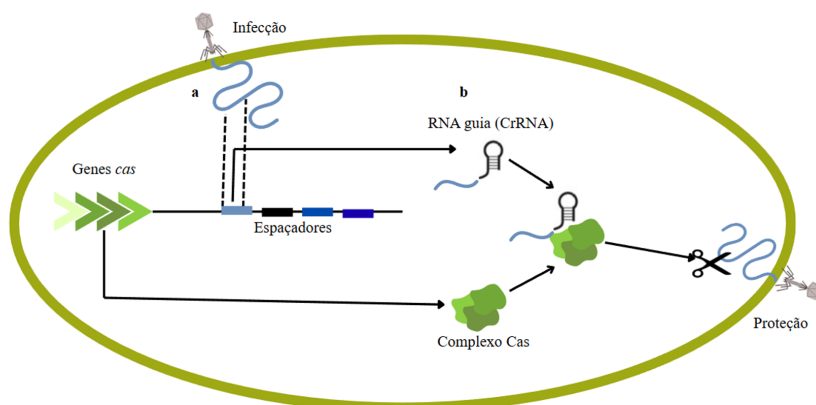


Figura 9.2: Organização e funcionamento geral do sistema CRISPR-Cas. Os loci CRISPR consistem em repetições curtas de DNA intercaladas por espaçadores derivados de sequências de fagos ou plasmídeos (caixas coloridas). Esses loci são acompanhados por genes *cas* (setas verdes), que codificam proteínas responsáveis pelas etapas de aquisição e defesa. O processo ocorre em duas fases principais: (a) adaptação, em que fragmentos de DNA invasor são incorporados como novos espaçadores; e (b) interferência, na qual os espaçadores são transcritos e processados em crRNAs, que orientam as nucleases Cas para reconhecer e degradar o DNA invasor correspondente. Fonte: Adaptado de [4].

os profagos destacam-se como potenciais ferramentas terapêuticas, uma vez que fagos e seus derivados podem atuar como agentes antimicrobianos altamente específicos [7]. Esses elementos podem codificar proteínas líticas aplicáveis ao controle bacteriano [8] e ser modificados por biologia sintética para interferir em processos celulares, reduzir a patogenicidade ou restaurar a sensibilidade a antibióticos [9]. Dessa forma, a detecção e caracterização de profagos são essenciais tanto para compreender a evolução da resistência antimicrobiana quanto para impulsionar o uso de fagos em abordagens biotecnológicas e terapêuticas [10].

9.3 O sistema CRISPR-Cas e a defesa bacteriana contra a transferência gênica

O sistema CRISPR-Cas (Figura 9.2) representa um dos mecanismos de defesa mais sofisticados da biologia bacteriana. Ao registrar fragmentos de DNA de vírus ou plasmídeos invasores, ele confere “imunidade adaptativa” e regula a incorporação de material genético externo [3].

Plataformas como CRISPRCasFinder, que integra métodos de busca de repetições diretas, classificação de subtipos e validação por perfis de HMM, tornaram-se referência na análise desses sistemas em genomas bacterianos [14].

No contexto da resistência antimicrobiana, o estudo dos sistemas CRISPR-Cas permite inferir o equilíbrio entre defesa e aquisição gênica: bactérias com sistemas CRISPR altamente ativos tendem a ser menos propensas à aquisição de genes de resistência, enquanto aquelas com sistemas inativos ou ausentes exibem maior plasticidade genômica e adaptabilidade [11].

Compreender a diversidade e a funcionalidade desses sistemas em genomas de bactérias multirresistentes fornece pistas sobre sua evolução e sobre os limites naturais da disseminação da resistência.

9.4 Genes de resistência e integração bioinformática

Os genes de resistência a antibióticos estão frequentemente associados a regiões genômicas móveis, facilitando sua disseminação intra e interespecífica [2, 11]. A detecção de genes de resistência por meio do RGI ou busca homóloga via *Comprehensive Antibiotic Resistance Database* (CARD) [15], em conjunto com a predição de profagos e a anotação e classificação dos sistemas CRISPR-Cas (mediada por abordagens bioinformáticas como PHASTER e CRISPRCasFinder) podem auxiliar na compreensão de como os fatores de resistência são transferidos, modulados e preservados ao longo do tempo.

A bioinformática possibilita uma visão integrada dessas relações, conectando dados genômicos, ecológicos e clínicos. Ao cruzar informações sobre a presença de profagos e sistemas de defesa, é possível identificar padrões evolutivos e potenciais pontos de intervenção terapêutica, seja para interromper a transferência gênica ou explorar fagos como alternativas terapêuticas complementares.

9.5 Considerações finais

A crescente resistência bacteriana aos antimicrobianos exige abordagens inovadoras que integrem genética, ecologia e tecnologia da informação. O estudo simultâneo de profagos, sistemas CRISPR-Cas e genes de resistência oferece uma visão abrangente dos mecanismos que sustentam a adaptabilidade bacteriana, revelando tanto as ameaças quanto as oportunidades de intervenção biotecnológica.

Nesse sentido, a bioinformática, por meio de ferramentas como PHASTER, CRISPRCasFinder e CARD, deixa de ser apenas um suporte analítico para se tornar um pilar da pesquisa translacional, conectando dados genômicos à aplicação clínica.

Ao desvendar a complexa teia de interações entre bacteriófagos e bactérias, a ciência avança na direção de uma medicina mais precisa, sustentável e informada por evidências evolutivas.

Compreender esses mecanismos não apenas ilumina os caminhos da resistência, mas também aponta soluções, transformando a crise antimicrobiana em uma oportunidade para inovação científica e terapêutica.

9.6 Referências

- [1] O'NEILL, Jim. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016.
- [2] TOUCHON, Marie; DE SOUSA, Jorge A. Moura; ROCHA, Eduardo PC. Embracing the enemy: the diversification of microbial gene repertoires by phage-mediated horizontal gene transfer. *Current opinion in microbiology*, v. 38, p. 66-73, 2017.
- [3] BERNHEIM, Aude; SOREK, Rotem. The pan-immune system of bacteria: antiviral defence as a community resource. *Nature reviews microbiology*, v. 18, n. 2, p. 113-119, 2020.
- [4] MARRAFFINI, Luciano A. CRISPR-Cas immunity in prokaryotes. *Nature*, v. 526, n. 7571, p. 55-61, 2015.
- [5] KANG, Fuqiang et al. Characterization and diversity of *Klebsiella pneumoniae* prophages. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 11, p. 9116, 2023.
- [6] XAVIER, Keyla Vitória Marques et al. Diversity and Role of Prophages in *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance Genes and Bacterial Interactions. *Genes*, v. 16, n. 6, p. 656, 2025.
- [7] CUI, Longzhu et al. A comprehensive review on phage therapy and phage-based drug development. *Antibiotics*, v. 13, n. 9, p. 870, 2024.
- [8] MURRAY, E. et al. The advantages and challenges of using endolysins in a clinical setting. *Viruses*, v. 13, n. 4, p. 1–22, 2021.
- [9] MONTEIRO, Rodrigo et al. Phage therapy: going temperate?. *Trends in microbiology*, v. 27, n. 4, p. 368-378, 2019.
- [10] LIAO, Hanpeng et al. Prophage-encoded antibiotic resistance genes are enriched in human-impacted environments. *Nature communications*, v. 15, n. 1, p. 8315, 2024.
- [11] DUAN, Cheng et al. Harnessing the CRISPR-Cas systems to combat antimicrobial resistance. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, p. 716064, 2021.

- [12] FEINER, Ron et al. A new perspective on lysogeny: prophages as active regulatory switches of bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, v. 13, n. 10, p. 641-650, 2015.
- [13] ARNDT, David et al. PHASTER: a better, faster version of the PHAST phage search tool. *Nucleic acids research*, v. 44, n. W1, p. W16-W21, 2016.
- [14] COUVIN, David et al. CRISPRCasFinder, an update of CRISRFinder, includes a portable version, enhanced performance and integrates search for Cas proteins. *Nucleic acids research*, v. 46, n. W1, p. W246-W251, 2018.
- [15] ALSAADI, Ahlam et al. Genomic analysis of prophages in 44 clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in Saudi Arabia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 15, p. 1563781, 2025.
- [16] CRISPIM, Josicelli Souza et al. *Desulfovibrio alaskensis* prophages and their possible involvement in the horizontal transfer of genes by outer membrane vesicles. *Gene*, v. 703, p. 50-57, 2019.

Saiba mais 9.1

Este artigo está disponível em <https://bioinfo.com.br/a-bioinformatica-como-aliada-no-enfrentamento-da-resistencia-antimicrobiana/>