



Vaccini e Antimicrobici: pilastri della Medicina Moderna ma con tante sfide ancora da affrontare

Mauro Pistello

*Direttore Unità Operativa Complessa Virologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

*Professore di Microbiologia e Microbiologia Clinica
Università di Pisa*

Vaccini e farmaci antimicrobici hanno giocato un ruolo da protagonisti nel miglioramento di qualità e aspettative di vita e hanno rivoluzionato la pratica medica. I vaccini sono uno dei mezzi più efficaci per prevenire le malattie infettive. Hanno contribuito in modo significativo a ridurre l'incidenza di malattie come morbillo, poliomielite, tetano, difterite e varicella, migliorando la salute e riducendo il numero di morti dovute a queste malattie [1-3]. Considerando la recente pandemia da COVID-19, la vaccinazione di massa ha da un lato protetto gli individui da forme gravi di malattia e ridotto drasticamente la mortalità, dall'altra ha guidato l'evoluzione del virus facendolo acquisire mutazioni capaci di eludere la risposta immune indotta dalla vaccinazione (e/o da pregressa infezione), ma, dall'altra parte, attenuandone le sue proprietà patogene [4, 5].

Contro altri microrganismi geneticamente stabili e che infettano solo l'uomo (non hanno cioè serbatoi animali nei quali il virus può persistere), la vaccinazione di massa ha portato a risultati ancora più straordinari. È il caso del vaiolo per il quale l'ultimo caso di infezione naturale è stato registrato in Somalia nel 1977 e dal 1980 è considerato eradicato. La prevenzione delle malattie infettive attraverso la vaccinazione è uno dei fattori primari che ha ridotto la mortalità infantile e ha permesso alle persone di vivere più a lungo e in migliori condizioni di salute [2, 6].

Soffermandosi su aspetti di economia sanitaria, la generale riduzione di incidenza delle malattie infettive ha comportato una significativa riduzione dei costi sanitari associati alla cura e al trattamento delle malattie infettive. A questo si aggiunge il vantaggio che i vaccini sono spesso molto più economici rispetto ai costi di trattamento delle malattie che prevengono. Il vecchio adagio "Prevenire è meglio che curare" è quantomai calzante per i vaccini. Sempre in ambito economico, la vaccinazione ha sostanziali benefici indiretti in quanto le persone vaccinate sono meno inclini a contrarre malattie che potrebbero compromettere la loro capacità di lavorare,



contribuendo quindi alla crescita economica. Il risultato netto è, quindi, una popolazione più sana e produttiva [2].

Nonostante i notevoli progressi raggiunti nel campo della vaccinazione, ci sono ancora alcuni problemi aperti. Oltre ad aspetti economici, sociali, e di comunicazione, ci sono fattori di persistenza e di elusione delle difese dell'ospite che solo con il miglioramento delle conoscenze scientifiche, tecnologiche e lo sviluppo di approcci innovativi. Il contenimento e la eliminazione di una malattia trasmissibile si raggiungono solo con elevate coperture vaccinali a livello globale, non di singola comunità. Affinché questa misura preventiva risulti efficace è fondamentale, quindi, garantire un accesso equo ai vaccini per tutte le persone, indipendentemente dalla loro posizione geografica, status socio-economico o altri fattori. Alcune aree del mondo hanno ancora difficoltà ad ottenere accesso a vaccini vitali, mentre altre possono sperimentare problemi di accesso dovuti a barriere economiche o logistiche. È necessario, quindi, un coordinamento economico e di politiche di intervento internazionale per implementare le politiche e le coperture vaccinali delle popolazioni in via di sviluppo. È importante anche migliorare l'accettazione e diminuire la resistenza alle vaccinazioni. Al di là del fatto che la vaccinazione comporta una esitazione intrinseca perché si applica, di solito, a un individuo sano e per proteggerlo per qualcosa a cui potrebbe andare incontro (e che quindi non ne sente l'esigenza immediata), la diffusione di informazioni errate e la crescente diffidenza verso i vaccini possono influenzare negativamente i tassi di vaccinazione. La resistenza alle vaccinazioni può essere alimentata da preoccupazioni sulla sicurezza, convinzioni religiose o culturali, o da disinformazione diffusa attraverso i social media e altre piattaforme online. Come dimostrato, ancora una volta, dalla pandemia COVID-19, sono necessarie concertazioni su fatti e opinioni da divulgare e un coordinamento sulla loro diffusione per evitare la proliferazione di informazioni contraddittorie, spesso false, che ingenerano confusione e aumentano ulteriormente l'esitazione alla vaccinazione. Ci sono poi ostacoli forse più difficili da superare ma paradossalmente più facili da superare perché non vertono su aspetti economici, sociali e culturali. Il cambiamento climatico, la globalizzazione con i continui spostamenti di popolazione e merci che questo comporta, l'urbanizzazione e l'aumento della densità di popolazione, gli allevamenti intensivi, i cambiamenti sociali ed economici ed altri aspetti stanno avendo un impatto diretto sulle malattie trasmissibili e l'ecosistema microbico. Negli ultimi anni sono emerse nuove malattie e nuovi patogeni e, in misura ancora maggiore, patogeni noti da tempo e veicolati da insetti vettori. Fino a vent'anni



fa il loro ecosistema era caratterizzato da ben precise aree geografiche definite dalle zone di circolazione e attività degli insetti vettore. Complici viaggi, trasporti e cambiamento climatico, i vettori sono presenti in aree geografiche sempre più estese, inclusi i Paesi occidentali che si trovano per lo più impreparati ad affrontare queste nuove sfide [7, 8]. Nuovi ceppi influenzali, patogeni precedentemente sconosciuti e patogeni trasmessi da vettori, rappresentano una sfida per lo sviluppo di vaccini rapidi ed efficaci. Inoltre, lo sviluppo di vaccini per malattie rare o trascurate può essere poco incentivato dal punto di vista commerciale, creando lacune nella copertura vaccinale. Sebbene i vaccini siano soggetti a rigorosi test di sicurezza prima dell'approvazione, è essenziale continuare a monitorare attentamente la sicurezza dei vaccini una volta che vengono utilizzati su larga scala ed essere trasparenti su eventuali effetti avversi rari o a lungo termine ed essere trasparenti e puntuali nella comunicazione degli esiti del monitoraggio. Una interlocuzione franca e continua con la comunità scientifica e l'opinione pubblica migliorerà l'adesione alle campagne vaccinali. Altri aspetti determinanti nell'ottenimento della adeguata copertura vaccinale sono la sostenibilità della produzione e della distribuzione dei vaccini, soprattutto in risposta a emergenze sanitarie globali. Come la recente pandemia COVID-19 ha dimostrato, è grazie alla attivazione di più centri di produzione e alla snella scalabilità degli impianti di produzione e distribuzione che si possono mettere in atto piani di prevenzione e di protezione sanitaria a livello globale e che possano offrire un efficace baluardo di difesa durante crisi sanitarie non prevedibili e non controllabili con altri mezzi. Da notare comunque che grazie alla pandemia i vaccini hanno fatto un notevole salto di qualità dal punto di vista della innovazione tecnologica. I vaccini a RNA, tecnologia prima utilizzata solo a scopo terapeutico e in limitati casi, si sono dimostrati estremamente efficaci, facili da produrre e adattare alle diverse varianti e hanno aperto il campo allo sviluppo di vaccini a RNA contro un numero molto ampio di patogeni e a svariate patologie oncologiche [9]. I vaccini "vettorizzati" che impiegano virus manipolati geneticamente per veicolare l'antigene vaccinale all'interno delle cellule, non si sono dimostrati sicuri nella vaccinazione contro SARS-CoV-2, nondimeno sono stati uno strumento efficace nel contenere la pandemia da Ebola e sono usati sia per terapia genica nell'uomo, sia per vaccinare in ambito veterinario [10, 11]. Per questi ultimi tipi di vaccini serviranno, quindi, ulteriori studi per capire la reale efficacia e sicurezza. È fondamentale, quindi, continuare a investire in ricerca e sviluppo per investire in nuove tecnologie vaccinali e che potrebbero rendere gli attuali vaccini più efficaci, sicuri e accessibili [12].



L'impatto dei farmaci antimicrobici nel miglioramento di qualità di vita e cambiamento della pratica medica è ancora più marcato rispetto ai vaccini. Non solo, proprio per il loro estremo impatto e impiego planetario e su larga scala le criticità degli approcci utilizzati ed emersi nel tempo necessitano di essere affrontate in tempi rapidi e senza indugi [13].

Se fino a pochi anni fa quando ci si riferiva a farmaci antimicrobici si faceva riferimento agli antibiotici attivi contro i batteri, negli ultimi vent'anni le conoscenze scientifiche, l'emergenza di malattie ad alto impatto sociale ed economico quali l'AIDS e le epatiti croniche e il progresso tecnologico hanno avviato un periodo prospero per lo sviluppo di farmaci contro i virus che, non solo continua tutt'ora con successi lusinghieri [14], ma ha appannato la ricerca su nuovi antibiotici con il risultato che per questi ultimi abbiamo un armamentario di molecole superate o che hanno perso gran parte della loro efficacia terapeutica [15].

Senza cadere nell'ovvio, gli antimicrobici sono un baluardo contro le malattie infettive e sono da considerarsi antagonisti ai vaccini (che agiscono a livello preventivo), ma sono anzi sinergici perché l'utilizzo coordinato dei due approcci - quando possibile e se i due presidi sono prontamente disponibili - consente una agevole gestione della maggior parte delle malattie trasmissibili ed emergenze sanitarie. Più in generale e nella realtà quotidiana gli antimicrobici consentono interventi chirurgici più sicuri, hanno reso curabili malattie come la polmonite e la setticemia ed altre infezioni gravi e hanno comportato miglioramenti sostanziali nella prognosi di molte malattie infettive. Meno ovvio, ma ugualmente importante, è il cambio della qualità ed aspettativa di vita di soggetti con infezioni virali croniche e persistenti da virus epatite B (HBV), virus epatite C (HCV) e immunodeficienza umana (HIV), per i quali sono stati sviluppati dei farmaci specifici e con buona tollerabilità che bloccano la replicazione del virus e cristallizzano la progressione della malattia impedendo che la lisi degli epatociti e il danno infiammatorio cronico che ne risulta possa portare allo sviluppo di fibrosi che può evolvere in cirrosi e carcinoma epatocellulare [16]. Ancora più evidente è il successo nel controllo dell'infezione da HIV. Negli anni '80 la diagnosi di infezione era preludio di un ineludibile e progressivo danno al sistema immunitario e depauperamento dell'organismo che portava l'individuo a morte in pochi anni. Un individuo infetto oggi ha in pratica la stessa aspettativa di vita di un soggetto non infetto e vi sono stati innumerevoli miglioramenti anche sulla qualità di vita. Da più farmaci che si dovevano prendere più volte al giorno con pesanti effetti collaterali, oggi esistono farmaci combinati tra loro che si prendono settimanalmente e a breve anche con cadenza mensile. Gli effetti collaterali sono ridotti al minimo [17]. Nell'ambito degli



antivirali esistono però anche dei lati oscuri. Per caratteristiche intrinseche di HBV e HIV e a differenza dei batteri e di altri virus, le terapie antivirali non eliminano l'infezione, ma bloccano solo la replicazione del virus [18, 19]. Non si tratta di un banale distinguo perché i soggetti con infezione da HIV dovranno assumere i farmaci per tutta la vita per tenere sotto controllo il virus. Appena i pazienti interrompono la terapia, HIV riprende a replicare a scapito delle cellule del sistema immunitario danneggiandolo e riprendendo quindi la progressione della malattia [19]. Per HBV non è certo che sia per tutti i pazienti lo stesso, ma l'infezione persiste nella maggior parte dei soggetti con infezione cronica nonostante un trattamento di anni [16]. Per questi due virus saranno necessari approcci terapeutici completamente nuovi e per ora ancora allo stato embrionale che prevedono, per esempio, lo sviluppo di bisturi molecolari che entrano nelle cellule infette per sminuzzare il genoma del virus e impedirgli così di replicare [20]. E poi abbiamo il grave problema della farmacoresistenza che comincia a fare capolino anche per i virus, per i quali, come per i batteri, esistono farmaci ormai poco utilizzabili.

L'antibiotico-resistenza si manifesta quando i batteri sviluppano la capacità di sopravvivere all'esposizione agli antibiotici, rendendo inefficaci i trattamenti che una volta erano efficaci. Questo fenomeno è stato alimentato da diversi fattori, tra cui l'uso eccessivo e inappropriato di antibiotici in ambito clinico e agricolo e probabilmente anche da altri meccanismi naturali non ancora ben definiti [21-24]. Questo fenomeno ha raggiunto dimensioni tali che sta compromettendo la nostra capacità di trattare le infezioni e mettendo a rischio decenni di progressi in medicina [15, 22].

Nonostante la consapevolezza del problema abbia introdotto dei correttivi, per esempio la riduzione della prescrizione degli antibiotici per contrastare il raffreddore o altre infezioni virali e l'introduzione di limitazioni stringenti all'uso di antibiotici nell'allevamento intensivo di animali la situazione è grave e necessita di immediati rimedi. Per citare alcuni tra le criticità più urgenti e relative a batteri molto diffusi o intrinsecamente difficili da trattare, possiamo citare lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e in grande espansione, soprattutto in Italia, l'*Escherichia coli*, la *Klebsiella Pneumoniae* e la *Pseudomonas aeruginosa* tra i principali responsabili di infezioni in ambito chirurgico e nosocomiale e diventati ormai resistenti a differenti classi di antibiotici [25-27]. Il *Mycobacterium tuberculosis* multidrug-resistant (MDR-TB), una patologia che si riteneva prossima alla scomparsa e che sta, invece, riaffiorando in conseguenza anche dei ceppi MDR-TB resistente a due dei farmaci di prima linea, isoniazide e rifampicina [28].



L'antimicrobico-resistenza, non ha solo un impatto diretto in soggetti malati o a rischio ma coinvolge tutti. Tra i fattori che possono contribuire all'aumento delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) ci sono certamente la scarsa consapevolezza dei rischi associati al sesso non protetto, i cambiamenti nei comportamenti sessuali, l'aumento dei viaggi e la migrazione. Ma a questi si aggiunge anche la resistenza agli antibiotici: alcune IST, come la gonorrea, stanno diventando sempre più resistenti agli antibiotici, rendendo più difficile il trattamento e aumentando la diffusione delle infezioni [29-31]. Stessi aumenti si stanno osservando per sifilide e infezioni da clamidia [32, 33]. Herpes genitalis, causato da ceppi di virus herpes simplex spesso resistenti ad Acyclovir, il farmaco di prima linea, e derivati, aumenta di molto la suscettibilità ad altre IST quali l'infezione da HIV [34, 35]. Questi sono solo alcuni esempi che illustrano la vastità e la pervasività del problema della resistenza agli antibiotici e agli antivirali e l'importanza di un uso responsabile di tali farmaci.

La via da seguire per riportare la terapia antimicrobica nel progresso luminoso che l'ha contraddistinta nel recente passato consiste nell'utilizzo responsabile dei farmaci e nella ricerca continua. Affrontare l'antibiotico-resistenza richiede un approccio globale e multidisciplinare che coinvolga governi, istituzioni mediche, industrie farmaceutiche e individui [15, 36]. È fondamentale promuovere l'uso responsabile degli antibiotici, educare i professionisti sanitari e il pubblico sull'importanza della conservazione degli antibiotici e investire nella ricerca e nello sviluppo di nuovi trattamenti antimicrobici. La pandemia COVID-19 ha evidenziato l'importanza della ricerca continua nel campo della microbiologia e della virologia. È essenziale investire in ricerca e sviluppo, in infrastrutture sanitarie, nella sorveglianza epidemiologica efficace e nello sviluppo di nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche per affrontare le sfide presenti e future nel controllo delle malattie infettive. La lotta contro le malattie infettive è ancora lunga e solo attraverso un impegno globale e una collaborazione multidisciplinare possiamo sperare di superare queste sfide e proteggere la salute delle generazioni future.

Riferimenti bibliografici

1. Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Oct 3;9(12):889-93. doi: 10.1038/nrmicro2668. PMID: 21963800.

2. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol.* 2020 Jul 14;11:1526. doi: 10.3389/fmicb.2020.01526. PMID: 32760367; PMCID: PMC7371956.
3. Montero DA, Vidal RM, Velasco J, Carreño LJ, Torres JP, Benachi O MA, Tovar-Rosero YY, Oñate AA, O'Ryan M. Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives. *Front Public Health.* 2024 Jan 9;11:1326154. doi: 10.3389/fpubh.2023.1326154. PMID: 38264254; PMCID: PMC10803505.
4. Freer G, Lai M, Quaranta P, Spezia PG, Pistello M. Evolution of viruses and the emergence of SARS-CoV-2 variants. *New Microbiol.* 2021 Oct;44(4):191-204. Epub 2021 Dec 19. PMID: 34942015.
5. Gong W, Parkkila S, Wu X, Aspatwar A. SARS-CoV-2 variants and COVID-19 vaccines: Current challenges and future strategies. *Int Rev Immunol.* 2023;42(6):393-414. doi: 10.1080/08830185.2022.2079642. Epub 2022 May 28. PMID: 35635216.
6. Moradpour J, Chit A, Besada-Lombana S, Grootendorst P. Overview of the global vaccine ecosystem. *Expert Rev Vaccines.* 2023 Jan-Dec;22(1):749-763. doi: 10.1080/14760584.2023.2250433. PMID: 37608523.
7. Côrtes N, Lira A, Prates-Syed W, Dinis Silva J, Vuitika L, Cabral-Miranda W, Durães-Carvalho R, Balan A, Cabral-Marques O, Cabral-Miranda G. Integrated control strategies for dengue, Zika, and Chikungunya virus infections. *Front Immunol.* 2023 Dec 18;14:1281667. doi: 10.3389/fimmu.2023.1281667. PMID: 38196945; PMCID: PMC10775689.
8. Zardini A, Menegale F, Gobbi A, Manica M, Guzzetta G, d'Andrea V, Marziano V, Trentini F, Montarsi F, Caputo B, Solimini A, Marques-Toledo C, Wilke ABB, Rosà R, Marini G, Arnoldi D, Pastore Y Piontti A, Pugliese A, Capelli G, Della Torre A, Teixeira MM, Beier JC, Rizzoli A, Vespignani A, Ajelli M, Merler S, Poletti P. Estimating the



- potential risk of transmission of arboviruses in the Americas and Europe: a modelling study. *Lancet Planet Health*. 2024 Jan;8(1):e30-e40. doi: 10.1016/S2542-5196(23)00252-8. PMID: 38199719.
9. Malla R, Srilatha M, Farran B, Nagaraju GP. mRNA vaccines and their delivery strategies: A journey from infectious diseases to cancer. *Mol Ther*. 2024 Jan 3;32(1):13-31. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.10.024. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37919901; PMCID: PMC10787123.
 10. Gu J, Xu Z, Liu Q, Tang S, Zhang W, Xie S, Chen X, Chen J, Yong KT, Yang C, Xu G. Building a Better Silver Bullet: Current Status and Perspectives of Non-Viral Vectors for mRNA Vaccines. *Adv Healthc Mater*. 2024 Jan;13(3):e2302409. doi: 10.1002/adhm.202302409. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37964681.
 11. Poria R, Kala D, Nagraik R, Dhir Y, Dhir S, Singh B, Kaushik NK, Noorani MS, Kaushal A, Gupta S. Vaccine development: Current trends and technologies. *Life Sci*. 2024 Jan 1;336:122331. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122331. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38070863.
 12. Pecetta S, Nandi A, Weller C, Harris V, Fletcher H, Berlanda Scorza F, Pizza M, Salisbury D, Moxon R, Black S, Bloom DE, Rappuoli R. Vaccines for a sustainable planet. *Sci Transl Med*. 2023 Mar;15(685):eadf1093. doi: 10.1126/scitranslmed.adf1093. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36857432.
 13. Mercer DK, Francis ML, Fraser-Pitt D. Antimicrobial immunotherapeutics: past, present and future. *Emerg Top Life Sci*. 2021 Nov 12;5(5):609-628. doi: 10.1042/ETLS20200348. PMID: 34196722.
 14. De Clercq E. Antivirals: past, present and future. *Biochem Pharmacol*. 2013 Mar 15;85(6):727-44. doi: 10.1016/j.bcp.2012.12.011. Epub 2012 Dec 24. PMID: 23270991.
 15. Cook MA, Wright GD. The past, present, and future of antibiotics. *Sci Transl Med*. 2022 Aug 10;14(657):eabo7793. doi: 10.1126/scitranslmed.abo7793. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35947678.

16. Odenwald MA, Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol.* 2022 Apr 14;28(14):1405-1429. doi: 10.3748/wjg.v28.i14.1405.PMID: 35582678; PMCID: PMC9048475.
17. Azzman N, Gill MSA, Hassan SS, Christ F, Debyser Z, Mohamed WAS, Ahemad N. Pharmacological advances in anti-retroviral therapy for human immunodeficiency virus-1 infection: A comprehensive review. *Rev Med Virol.* 2024 Mar;34(2):e2529. doi: 10.1002/rmv.2529. PMID: 38520650.
18. Broquetas T, Carrión JA. Past, present, and future of long-term treatment for hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2023 Jul 7;29(25):3964-3983. doi: 10.3748/wjg.v29.i25.3964. PMID: 37476586; PMCID: PMC10354584
19. Mody A, Sohn AH, Iwuji C, Tan RKJ, Venter F, Geng EH. HIV epidemiology, prevention, treatment, and implementation strategies for public health. *Lancet.* 2024 Feb 3;403(10425):471-492. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01381-8. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38043552.
20. Kitawi R, Ledger S, Kelleher AD, Ahlenstiel CL. Advances in HIV Gene Therapy. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 28;25(5):2771. doi: 10.3390/ijms25052771. PMID: 38474018; PMCID: PMC10931721.
21. Alara JA, Alara OR. An Overview of the Global Alarming Increase of Multiple Drug Resistant: A Major Challenge in Clinical Diagnosis. *Infect Disord Drug Targets.* 2024;24(3):e250723219043. doi: 10.2174/1871526523666230725103902. PMID: 37909431.
22. Baran A, Kwiatkowska A, Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 17;24(6):5777. doi: 10.3390/ijms24065777. PMID: 36982857; PMCID: PMC10056106.
23. Manaia CM, Aga DS, Cytryn E, Gaze WH, Graham DW, Guo J, Leonard AFC, Li L, Murray AK, Nunes OC, Rodriguez-Mozaz S, Topp E, Zhang T. The Complex Interplay Between Antibiotic Resistance and Pharmaceutical and Personal Care Products in the

24. Rzymiski P, Gwenzi W, Poniedziałek B, Mangul S, Fal A. Climate warming, environmental degradation and pollution as drivers of antibiotic resistance. *Environ Pollut*. 2024 Apr 1;346:123649. doi: 10.1016/j.envpol.2024.123649. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38402936.
25. Filipić B, Ušjak D, Rambaher MH, Oljatic S, Milenković MT. Evaluation of novel compounds as anti-bacterial or anti-virulence agents. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Mar 6;14:1370062. doi: 10.3389/fcimb.2024.1370062. PMID: 38510964; PMCID: PMC10951914.
26. Sheikh BA, Bhat BA, Mir MA. Antimicrobial resistance: new insights and therapeutic implications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022 Oct;106(19-20):6427-6440. doi: 10.1007/s00253-022-12175-8. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36121484.
27. Hobson CA, Pierrat G, Tenailon O, Bonacorsi S, Bercot B, Jaouen E, Jacquier H, Birgy A. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Variants Resistant to Ceftazidime-Avibactam: an Evolutionary Overview. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Sep 20;66(9):e0044722. doi: 10.1128/aac.00447-22. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35980232; PMCID: PMC9487638.
28. Farhat M, Cox H, Ghanem M, Denkinger CM, Rodrigues C, Abd El Aziz MS, Enkh-Amgalan H, Vambe D, Ugarte-Gil C, Furin J, Pai M. Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern. *Nat Rev Microbiol*. 2024 Mar 22. doi: 10.1038/s41579-024-01025-1. Epub ahead of print. PMID: 38519618.
29. Quilter LAS, St Cyr SB, Barbee LA. The Management of Gonorrhea in the Era of Emerging Antimicrobial Resistance: What Primary Care Clinicians Should Know. *Med Clin North Am*. 2024 Mar;108(2):279-296. doi: 10.1016/j.mcna.2023.08.015. Epub 2023 Sep 14. PMID: 38331480.

30. Lu H, Hong T, Jiang Y, Whiteway M, Zhang S. Candidiasis: From cutaneous to systemic, new perspectives of potential targets and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023 Aug;199:114960. doi: 10.1016/j.addr.2023.114960. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37307922.
31. Merrick R, Cole M, Pitt R, Enayat Q, Ivanov Z, Day M, Sun S, Sinka K, Woodford N, Mohammed H, Fifer H. Antimicrobial-resistant gonorrhoea: the national public health response, England, 2013 to 2020. *Euro Surveill.* 2022 Oct;27(40):2200057. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.40.2200057. PMID: 36205171; PMCID: PMC9540523.
32. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. *JAMA.* 2022 Jan 11;327(2):161-172. doi: 10.1001/jama.2021.23487. PMID: 35015033.
33. Xiong S, Liu Z, Zhang X, Huang S, Ding X, Zhou J, Yao J, Li W, Liu S, Zhao F. Resurgence of syphilis: focusing on emerging clinical strategies and preclinical models. *J Transl Med.* 2023 Dec 18;21(1):917. doi: 10.1186/s12967-023-04685-4. PMID: 38105236; PMCID: PMC10726518.
34. Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res.* 2018 Oct 31;7:F1000 Faculty Rev-1726. doi: 10.12688/f1000research.16157.1. PMID: 30443341; PMCID: PMC6213787.
35. Johnson MM, Jones CE, Clark DN. The Effect of Treatment-Associated Mutations on HIV Replication and Transmission Cycles. *Viruses.* 2022 Dec 30;15(1):107. doi: 10.3390/v15010107. PMID: 36680147; PMCID: PMC9861436.
36. Rütten A, Kirchner T, Musiol-Kroll EM. Overview on Strategies and Assays for Antibiotic Discovery. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022 Oct 21;15(10):1302. doi: 10.3390/ph15101302. PMID: 36297414; PMCID: PMC9607151.