IL MICOBATTERIO DORMIENTE: NUOVE STRATEGIE DI RICERCA NELLA TERAPIA DELLA TUBERCOLOSI LATENTE

L. Fattorini [1], A. Iacobino [1], A. Mustazzolu [1], F. Giannoni [1]
[1]*Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Malattie Infettive, Roma*

Ogni anno circa 9 milioni di persone si ammalano di tubercolosi (TB) e 1,4 milioni muoiono a causa di essa. La terapia antibiotica della TB è lunga (6 mesi) e comprende rifampicina (RIF), isoniazide (INH), pirazinamide (PZA), etambutolo (EMB) per 2 mesi, seguiti da RIF e INH per 4 mesi. Si stima inoltre che 2 miliardi di persone alberghino Mycobacterium tuberculosis (Mtb) in forme dormienti non replicative (anaerobi, persisters) all'interno di lesioni polmonari ipossiche (tubercoli) contenenti caseum, un materiale ricco di colesterolo e trigliceridi, e si assume che il 10% di questi pazienti con TB latente svilupperà la TB attiva nel corso della vita. I pazienti a rischio di riattivazione vengono trattati con INH per 9 mesi ma vari trials sono in corso per saggiare terapie più brevi quali rifapentina (RFP)+INH per 3 mesi oppure RIF o RIF+INH per 3 o 4 mesi. Per studiare l'attività dei farmaci verso Mtb dormiente si può usare il modello di coltura in ipossia di Wayne, allo scopo di individuare terapie più brevi verso la TB latente e/o attiva. Nei primi studi eseguiti con il modello standard di Wayne a pH 6.6 abbiamo visto che un farmaco per anaerobi (metronidazolo, MZ) era molto attivo verso Mtb dormiente sia da solo che in associazione con RIF. In questo modello, la combinazione RIF+MZ+amikacina (AK)+moxifloxacina (MX) sterilizzava le forme replicative (aerobi) e nonreplicative (anaerobi, persisters), così come dimostrato dalla mancata ricrescita di Mtb a 100 giorni in terreno liquido (MGIT 960), un metodo molto più sensibile della conta delle CFU. Successivamente abbiamo messo a punto il modello di Wayne a pH 5.8 allo scopo di mimare l'ambiente acido del fagolisosoma. In questo modello, RIF+MX+AK+PA824 (PA824 è un nuovo farmaco anti-TB in fase III), a differenza della terapia attuale RIF+INH+PZA+EMB sterilizzava tutte le forme replicative e nonreplicative in 14 giorni. Inoltre abbiamo dimostrato che gli antibiotici lipofilici (logP >0) erano molto più attivi delle molecole idrofiliche (logP $\leq$0) verso Mtb dormiente. Il logP è il logaritmo della concentrazione della frazione solubile (fu) in ottanolo/fu in acqua. Infine, in seguito alla recente scoperta che il pH del caseum non è acido come si pensava bensì lievemente alcalino (pH 7-7.5), abbiamo messo a punto il modello di Wayne a pH 7.3. Sorprendentemente, in questo modello (più simile al caseum degli altri due) solo RIF e RFP erano estremamente attivi verso Mtb dormiente mentre INH, PZA, PA824, MX, AK, bedaquiline, delamanid, clofazimina, nitazoxanide, tioridazina, niclosamide funzionavano poco o nulla. Tali osservazioni sono in accordo con i trials in corso su nuove terapie per la TB latente (nelle cui lesioni alberga Mtb dormiente) in cui i regimi contenenti RIF e RFP sono i più efficaci. In conclusione, il modello di Wayne in ipossia a pH 7.3 potrebbe essere utile per saggiare nuovi farmaci e/o combinazioni verso la TB latente e/o attiva.