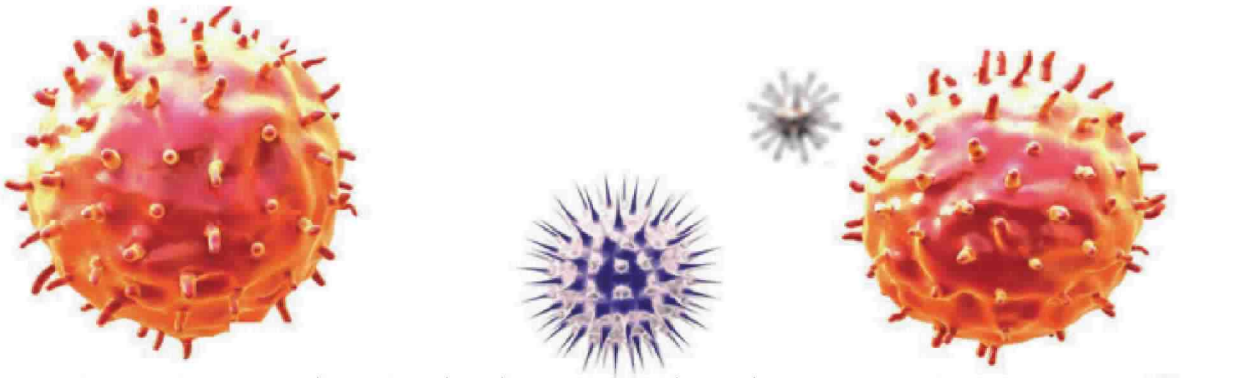

ANTIBIOTICO RESISTENZA: CAMBIARE ROTTA RICORRENDO AI "GERMI BUONI"

Nonostante gli sforzi fatti sinora per contrastare il fenomeno la situazione non migliora e sono pochi i nuovi farmaci arrivati in commercio. Una proposta alternativa è puntare su vaccini e anticorpi monoclonali, usare i microbi come alleati e stare attenti al microbioma: la resistenza infatti passa anche dall'utilizzo di altri medicinali in grado di influenzarlo

Cristina Tognaccini
AboutPharma and Medical Devices
ctognaccini@aboutpharma.com

"Contro l'antibiotico resistenza bisogna cambiare strategia e prospettiva". È il primo commento di Vittorio Sironi, professore di Storia della medicina e della sanità e direttore del Centro studi sulla storia del pensiero biomedico dell'Università degli Studi di Milano Bicocca, di fronte a due delle tante novità che quasi ogni giorno vengono rese note sul problema dei "super bugs", tema particolarmente caro a Sironi. L'idea di fondo dello storico è che le soluzioni pensate finora vadano sì bene, ma a breve termine. Per provare a risolvere davvero la questione c'è bisogno di un cambio di strategia radicale, che mette in campo germi "buoni" e microbioma. E un concetto di "battaglia contro il nemico" pianificata in maniera diversa.

VACCINI E ANTICORPI CONTRO I SUPER BATTERI

Facciamo un passo indietro, al 7 aprile scorso, quando l'European research council (Erc) ha conferito a Rino Rappuoli, pioniere nel campo dei vaccini e direttore scientifico e responsabile della attività di ricerca e sviluppo esterna presso GlaxoSmithKline Vaccines, un Advanced grant per un progetto di ricerca su anticorpi e vaccini in grado di rispondere alla resistenza batterica agli antibiotici. Sul progetto (Isolation and screening of human monoclonal antibodies against Amr for therapy and for discovery of novel vaccine antigens, questo il titolo) si sa ancora poco, ma come nello spirito degli Erc grant, si tratta di un'idea innovativa e ad alto rischio, in grado di aprire nuovi scenari. Di certo si sa che sarà rivolto contro tre batteri: il gonococco, lo pneumococco e l'escherichia coli; e che utilizzerà la reverse vaccinology 2.0, una tecnica sviluppata da Rino Rappuoli alla fine degli anni Novanta in collaborazione con Craig Venter, che si basa sull'esame del genoma del patogeno grazie all'aiuto della bioinformatica (nel 2000 i due hanno sviluppato il primo vaccino contro il meningococco del sierogruppo B con questa metodica e il sequenziamento dell'intero genoma del batterio). "La resistenza antimicrobica è forse l'allarme più emergente in salute – si legge ancora sul'abstract – provoca già 700 mila morti all'anno e la previsione per il 2050 è di 10 milioni di morti, più del cancro oggi. L'Oms, l'Assemblea generale delle Nazioni Unite, la Banca mondiale, il G20, l'Ue, il Regno Unito e gli Stati Uniti chiedono nuovi antibiotici, ma la pipeline attuale non è molto promettente". Da qui l'idea dello scienziato toscano che "sfruttando la recente possibilità di clonazione ad alta velocità, cercherà di identificare nuovi obiettivi, difficili o impossibili da scoprire, isolando gli anticorpi dalle persone in convalescenza o vaccinate. Gli antigeni selezionati a partire dagli anticorpi isolati, saranno poi espressi in formulazioni di vaccini e testati in modelli preclinici". Il lavoro durerà cinque anni, sarà finanziato con 2,5 milioni di euro e sarà ospitato dalla Fondazione Toscana Life Sciences, che collaborerà al progetto mettendo a disposizione laboratori, piattaforme tecnologiche e competenze. "Il nostro è un caso un po' anomalo – spiega Andrea Paolini, direttore generale di Tls – perché siamo una fondazione privata e non un ente pubblico, ma siamo a prevalente partecipazione pubblica. Tra i nostri soci ci sono la regione Toscana e tutte le università

© 2018 Health Publishing & Services S.r.l. – Tutti i diritti riservati

www.sifasrl.com - Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

AMCLI

toscane. Siamo un tipico intermediario di partnership pubblico-privata".

UNA NUOVA STRADA (A PARTIRE DAL PASSATO)?

Un nuovo approccio dunque, mai tentato finora. "L'idea di Rappuoli è molto interessante – commenta Sironi – mette in atto una sorta di competizione tra il nostro sistema immunitario e il patogeno. Diverso dall'uso dell'antibiotico che invece mira a 'sconfiggere il nemico'. È una delle nuove strade che possono essere intraprese". D'altra parte come racconta Sironi, i primi chemioterapici nascono a cavallo della nascita del '900 in un periodo fortemente caratterizzato dalle guerre. Così quando alla fine dell'800 si scopre che i germi sono la causa delle infezioni, si incomincia a pensare all'idea di un farmaco chimico, che come una "pallottola magica" sparata all'interno del nostro organismo sia in grado di distruggere selettivamente i "nemici", i patogeni. "Nasce quindi la terapia chimica o chemioterapia – continua lo storico – che sfrutta la via farmacologica e si basa sull'aforismo 'contraria contraris curantur' e che di fatto si configura come una 'guerra' nei confronti dei microbi. Idea che nasceva dentro la medicina ma mutuata da una condizione storica ben precisa. All'opposto in quegli stessi anni nasce anche la siero vaccino terapia che per combattere le infezioni sfrutta invece la via immunologica e si basa su un'idea di 'germi alleati' (similia similibus curantur) e farsi 'amiche' le difese naturali dell'organismo. Allora non c'era ancora l'idea immunitaria ma implicitamente era così".

L'ERA ANTIBIOTICA E L'ILLUSIONE DI AVER VINTO

Nel 1928 Alexander Fleming scopre la penicillina, che diventa un farmaco veramente efficace solo negli anni '42-'43 durante la seconda guerra mondiale. Inizia così quella che viene definita a tutti gli effetti un'era, in cui verranno messi a punto una serie di medicinali attivi contro i batteri. Si assiste a una vera e propria esplosione di nuove molecole. "Gli antibiotici rappresentano una svolta storica fondamentale – sottolinea Sironi – non solo per la medicina ma anche per l'umanità: hanno un impatto enorme, perché permettono di salvare milioni di vite. Cosa che prima non succedeva. Tutto questo porta nel giro di qualche decennio a pensare illusoriamente che il problema delle malattie infettive sia risolto. Il che si riflette anche in ambito di ricerca farmaceutica: si passa dall'esplosione alla stasi, e intorno agli anni '70-'80 praticamente si smette di cercare nuovi antibiotici, perché sembra che il problema sia risolto. Per poi rendersi conto che ci sono due problemi: la nascita di nuove infezioni e il fenomeno dell'antibiotico resistenza (di cui aveva fatto cenno lo stesso Fleming ritirando il premio Nobel)".

UN'ARMA SPUNTATA

Il resto ormai è noto da tempo. Il problema dei super bugs è esploso negli ultimi 10-15 anni con percentuali di resistenza e previsioni di morti per infezioni che ormai si conoscono fin troppo bene. Tra i motivi, oltre all'illusione antistorica di pensare che le malattie infettive fossero un problema risolto, anche un uso esagerato e spesso inappropriato di questi farmaci, non solo in ambito medico ma anche veterinario. Senza dimenticare anche la penetrazione a livello ecologico e nel territorio. Tutti elementi che hanno trasformato questi potenti medicinali in "un'arma spuntata" , come la definisce Sironi, che rischia di catapultarci in un'era post antibiotica, simile a quella precedente alla scoperta della penicillina. "Bisogna correre ai ripari – continua – anche i governi si sono attivati con piani contro i microbi resistenti e addirittura l'Onu durante l'assemblea generale globale del 2016, ha sottolineato come si tratti di un'emergenza globale, simile se non più grande di quella climatica".

LE SOLUZIONI A BREVE TERMINE

Che fare dunque? Parte delle strategie da mettere in campo contro i super microbi sono state già identificate e (quasi) messe in atto. Nel 2015 Barack Obama negli Stati Uniti e David Cameron nel Regno Unito hanno dato vita a programmi di contrasto del fenomeno; e lo scorso anno è stata la volta dell'Italia con il Piano nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza Pncar, (vedi AboutPharma n° 149 e 152). In tutti i casi si parla di strategie comuni che vanno da un uso più attento e mirato degli antibiotici, al maggiore impatto della microbiologia clinica in ambiente ospedaliero: "Oggi esistono sistemi di identificazione rapida che in poche ore identificano il patogeno responsabile dell'infezione, che permettono di fare una terapia mirata" conferma Sironi. "Meglio evitare la terapia a largo spettro nell'attesa di fare l'antibiogramma e puntare ad avere tre o quattro centri di riferimento a livello regionale dove si mandano i campioni ad analizzare per sapere esattamente qual è il germe infettante. Costano ma servono".

ANTIBIOTICI COME FARMACI ORFANI?

Si punta anche a sviluppare nuovi antibiotici e incentivare le aziende a farlo. Nel 2016 in due differenti momenti (l'Assemblea generale delle nazioni e il World economic forum di Davos), la stragrande maggioranza delle industrie farmaceutiche di diversi paesi, ha sottoscritto un documento con il quale dichiaravano la propria disponibilità a combattere il fenomeno. Tra le altre cose si impegnavano a portare avanti una ricerca integrata, con una partnership tra industria, istituzioni pubbliche e università, per ridurre i tempi di ricerca e l'immissione in commercio di nuovi antibiotici.

"Sul piano della ricerca si prova a cercare nuovi target e punti deboli dei batteri – commenta Annalisa Pantosti, direttrice del reparto di Malattie batteriche, respiratorie e sistemiche dell'Istituto Superiore di Sanità – e alcuni sono stati anche trovati, ma poi il difficile è tramutare le ricerche di base in farmaci. Perché devono rispondere a test di efficacia e soprattutto sicurezza che a volte sono difficili da ottenere. Tante nuove molecole si perdono lungo il percorso di sviluppo del medicinale. È la parte più difficile, lunga, costosa e rischiosa perché non è detto che il prodotto finale sia sicuro o efficace".

Anche la politica sanitaria allora dovrebbe fare la sua parte, "paradossalmente considerando le infezioni come malattie rare" aggiunge Sironi . "È un controsenso ma permetterebbe di utilizzare un percorso legislativo con tempi più brevi e incentivi per la ricerca. Bisognerebbe forse pensare agli antibiotici come farmaci orfani. In ogni caso queste sono tutte strategie a breve termine che servono solo a tamponare il problema per i prossimi 10-15 anni, ma non per sempre. Ciclicamente il fenomeno si riproporrà, perché la resistenza dei batteri ricompare ogni volta che c'è un nuovo farmaco, perché è legata proprio alla storia

www.sifasrl.com - Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

AMCLI

naturale dei microrganismi. Allora la mia idea, e non solo la mia, è quella di pensare a strategie a lungo termine".

LE STRATEGIE A LUNGO TERMINE: I "GERMI BUONI"

Per capire l'idea di Sironi bisogna entrare in una prospettiva diversa e riprendere quello che è il dogma della biologia: cioè la teoria dell'evoluzione. Questa visione evoluzionistica secondo Sironi potrebbe spiegare l'eziopatogenesi di alcune patologie e anche cambiare il modo di affrontare terapeuticamente alcune patologie. Per molto tempo però è stata in parte dimenticata tanto che ormai il concetto di "guerra" contro il nemico che invade l'organismo umano ha pervaso prepotentemente la medicina, sia nella terminologia sia nei meccanismi terapeutici. "Però – racconta Sironi – siccome è possibile una selezione per competizione, possiamo tornare all'idea di usare i 'germi buoni' nostri alleati, ponendoli in competizione con i patogeni. Come avviene nel processo naturale dell'evoluzione, si potrebbe sfruttare la rivalità di determinati microrganismi di occupare nicchie biologiche. Impedendo così ai microrganismi nocivi di diffondersi. È una modalità che di fatto viene già utilizzata in alcuni ambienti ospedalieri (come a Ferrara), per la disinfezione al posto dei prodotti chimici: usando colture di batteri innocui si riesce a sanificare per periodi più lunghi rispetto i sistemi tradizionali. È una strategia che secondo lui varrebbe la pena esplorare non solo per la disinfezione ma anche per la terapia".

UNA CONVIVENZA FORZATA

Finora dunque quello che abbiamo fatto è stato utilizzare armi potenti contro i patogeni, liberando nicchie biologiche e lasciando spazio ad altri microrganismi nocivi. "Per questo sono comparse nuove patologie, come l'aids, l'influenza aviaria e così via" afferma Sironi. "Il mondo medico se n'è stupito, ma scioccamente perché non ha considerato una visione più storica e legata alla conoscenza dei fenomeni evoluzionistici. In prospettiva quando riusciremo a domare queste infezioni, perché lo faremo, dovremo aspettarci che ne compariranno altre ancora. Dobbiamo conviverci in modo da renderle, non dico innocue, ma in grado di fare i minor danni possibili".

IL RUOLO DEL MICROBIOMA

C'è una terza via infine, che potrebbe essere esplorata, ed è quella del trapianto o rimodellamento del microbioma. "Si è visto che in pazienti con infezioni batteriche, ormai resistenti a tutti i medicinali a disposizione, un cambiamento del microbioma può far nascere delle difese naturali. La trasformazione fa sì che si crei una competizione biologica interna che riesce a risolvere le infezioni" spiega Sironi. "Se da un lato dobbiamo stare attenti perché sono diversi i fattori che modificano il microbioma, dall'altra proprio l'idea che il microbioma possa essere 'riplasmato', è una prospettiva alternativa che potrebbe essere messa in atto. Nonostante implichi difficoltà a livello pratico ed etico, penso sia una strategia a cui bisogna pensare, perché permette di andare oltre l'approccio della "lotta" frontale. È una sorta di aggiramento del nemico".

ANCHE GLI ALTRI FARMACI POSSONO CONTRIBUIRE ALL'ANTIBIOTICO RESISTENZA

Una conferma in più alla teoria che microbioma e antibiotico resistenza siano saldamente legati arriva da un articolo pubblicato di recente su Nature (Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria). Secondo il lavoro anche altre classi di farmaci non direttamente indirizzate ai microrganismi potrebbero infatti influenzare la risposta dei batteri patogeni agli antibiotici. Il gruppo guidato da Lisa Maier, ricercatrice presso l'European Molecular Biology Laboratory di Heidelberg, ha coltivato 40 fra i ceppi più comuni di batteri anaerobi che vivono nell'intestino umano. Li hanno esposti a centinaia di farmaci utilizzati per diverse indicazioni, con concentrazioni simili a quelle che potrebbero giungere nell'intestino umano. Tra cui 156 antibatterici (144 antibiotici e 12 antisettici) e 835 medicinali vari tra antidolorifici, antiipertensivi (calcio-antagonisti), inibitori della pompa protonica (omeprazolo), antistaminici e antipsicotici. Quasi un quarto (203) del totale ha avuto un effetto sui batteri. I microrganismi spesso hanno meccanismi di resistenza comuni verso tutte le classi di farmaci, anche per via del trasferimento orizzontale di Dna, non solo con i conspecifici ma anche con altri tipi di batterio. Ciò significa che il microbioma delle persone che consumano farmaci, come antidolorifici o inibitori della pompa protonica, potrebbe essere influenzato da essi e sviluppare resistenza verso questi farmaci che poi trasferiscono anche agli agenti patogeni che infettono il corpo in seguito. "L'articolo è molto interessante è conferma un aspetto che in parte era già noto – commenta Gian Maria Rossolini, direttore del Laboratorio di microbiologia clinica dell'Azienda ospedaliera universitaria di Firenze Careggi e membro dell'Associazione microbiologi clinici italiani, Amcli – uno degli elementi più importanti a mio parere, è che probabilmente parte dell'efficacia e della tossicità dei farmaci che usiamo potrebbe proprio essere spiegata con il coinvolgimento del microbioma". Secondo Annalisa Pantosti invece la ricerca non fa altro che confermare la complessità del fenomeno dell'antibiotico resistenza, che può quindi essere influenzato anche da altre molecole e comportamenti.

E IL PNCAR A CHE PUNTO È?

Intanto che aspettiamo che questi nuovi approcci vengano concretizzati, la speranza è che almeno le soluzioni a breve termine illustrate da Sironi e dai vari piani di contrasto all'antimicrobico resistenza, siano messi in atto. Ma in Italia nonostante tutti i buoni propositi messi nero su bianco lo scorso anno, la situazione si è arenata. Pantosti spiega che al momento siamo nella fase di lavorazione dei primi obiettivi, "fondamentali affinché il piano sia applicato". "Tra questi – continua – vi è la necessità di identificare una figura di raccordo tra il piano a livello nazionale e la sua declinazione a livello regionale. Siamo dunque alle nomine dei referenti regionali, necessari per portare avanti nel concreto le attività sul territorio".

"Il nostro Piano dice tante bellissime cose, tutte vere, ma poi rimanda tutto alle regioni e non parla dei finanziamenti" conclude Sironi. "Penso che il ministero della Salute dovrebbe coordinare le regioni, dando indirizzi precisi, in modo che ci sia omogeneizzazione. E poi bisogna finanziare le attività: siamo già arrivati con due anni di ritardo, ora non abbiamo un governo, chi arriverà non sappiamo cosa farà... rischiamo di perdere il treno perché il 2050 è vicino. Se non facciamo qualcosa nei prossimi 5-6 anni, tutto ci sfuggirà di mano".

www.sifasrl.com - Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.