

Strategie avanzate per lo sviluppo di antibiotici innovativi

Saverio Vasta e Luca Pani

Dall'introduzione della penicillina nel 1941, gli antibiotici sono divenuti una delle pietre miliari della medicina moderna. Tuttavia, negli ultimi decenni, sono aumentati gli agenti patogeni resistenti a questa categoria di farmaci. Inoltre il numero di nuovi antibiotici sviluppati a partire dagli anni Settanta si è costantemente ridotto. Ciò rende sempre più difficile trattare con successo le infezioni batteriche.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'antibiotico-resistenza uno dei maggiori pericoli per la salute umana. Secondo le stime OMS, le infezioni da antibiotico-resistenza uccidono ogni anno circa 50.000 persone negli Stati Uniti e in Europa, e si tratta di un trend crescente. Negli Stati Uniti ogni anno due milioni di persone contraggono un'infezione resistente ai farmaci, con costi sanitari diretti che i Centri per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (CDC) stimano intorno ai 20 miliardi di dollari.

Un recente [documento](#) pubblicato dall'Accademia Nazionale Tedesca delle Scienze Leopoldina e dall'Accademia di Scienze e Lettere di Amburgo, analizza i problemi e le prospettive della ricerca sugli antibiotici e mette in guardia dal rischio che l'aumento delle infezioni causate dai batteri multi-resistenti e il declino nello sviluppo di nuovi farmaci possa portare a un ritorno all'era pre-antibiotica, con implicazioni drammatiche per il trattamento delle malattie infettive. Un rischio che può essere contrastato solo se si continuerà ad indagare le cause e i meccanismi dell'antibiotico-resistenza e si assumeranno misure efficaci per l'uso responsabile degli antibiotici. Per ridurre la diffusione delle resistenze e sviluppare farmaci nuovi ed efficaci, sarà inoltre necessario condurre più ricerca e creare le condizioni di contesto che permettano di metterne in atto i risultati nella pratica clinica.

Ritorno agli antibiotici

“Negli ultimi 15 anni, le aziende farmaceutiche hanno rinunciato in massa allo sviluppo degli antibiotici, lamentando gli alti costi della ricerca, lo scarso ritorno economico e gli eccessivi oneri regolatori – scrive Hester Plumridge in un recente articolo pubblicato su “The Wall Street Journal Europe” dal titolo “[Drug Makers Return to Antibiotics](#)” – Di conseguenza, la miniera di nuovi antibiotici si è prosciugata. Negli anni '80, negli Stati Uniti furono approvati 30 nuovi antibiotici. Tra il 2010 e il 2012 soltanto uno. Fortunatamente per la salute pubblica – si legge nell'editoriale – le condizioni economiche sfavorevoli stanno mutando. I regolatori degli Stati Uniti e dell'Europa si sono mossi per rimuovere alcuni ostacoli che hanno rallentato lo sviluppo degli antibiotici, con la concessione della revisione prioritaria per i farmaci innovativi. L'Unione Europea finanzia progetti di ricerca sugli antibiotici con l'industria e le università. Finanziamenti del governo degli Stati Uniti sono a disposizione delle aziende per lo sviluppo di nuove, promettenti molecole. Inoltre, sono in discussione modelli commerciali alternativi che riguardano il problema dei bassi volumi di vendita”.

“L'abuso di antibiotici – prosegue l'articolo – ha accresciuto la resistenza batterica, rendendo gli attuali farmaci meno efficaci. Il loro uso diffuso in animali allevati per la carne li introduce nella catena alimentare, diminuendone l'efficacia. Con pochi nuovi farmaci da prescrivere e i vecchi che di frequente falliscono contro i ceppi farmaco-resistenti, i medici sono a volte costretti a ricorrere ai farmaci più vecchi e più tossici. Scoprire nuovi farmaci è diventato una grande sfida scientifica. I batteri gram-negativi, compresi i superbatteri come gli enterobatteri resistenti ai carbapenemi, sono particolarmente difficili da colpire. Una sorta di doppio muro di cellule rende difficile agli antibiotici raggiungere l'organismo e, se lo raggiungono, delle “pompe” all'interno dei batteri spesso respingono il farmaco. *Gli antibiotici facili da scoprire sono già stati trovati* - afferma Brad Spellberg, esperto di malattie infettive presso il Los Angeles Biomedical Research Institute”.

Inoltre, “secondo le stime della London School of Economics, i farmaci oncologici sono in media tre volte più redditizi e quelli dell'apparato muscolo-scheletrico producono ricavi 10 volte maggiori. Ad esempio, la ceftarolina fosamil, un antibiotico approvato negli Stati Uniti nel 2010, costa circa 600 dollari per un ciclo di sette giorni. L'ipilimumab, un farmaco per il trattamento del melanoma, costa invece 120 mila dollari per un ciclo di 12 settimane. A differenza di un farmaco per il trattamento di una malattia cronica, un antibiotico solitamente viene assunto per una settimana o due, con un numero di vendite limitato. I più prescritti, tra cui l'azitromicina e l'amoxicillina, sono ora disponibili come farmaci equivalenti a basso costo”.

“Mentre la maggior parte delle grandi aziende farmaceutiche continua a investire altrove – scrive il Wall Street Journal – alcune più piccole stanno facendo passi importanti nella ricerca sugli antibiotici. Secondo le statistiche BioPharma, le piccole e medie imprese sono oggi responsabili del 73% degli antibiotici in fase di sviluppo”. E per il 2014 è atteso il lancio sul mercato di ceftolozane/tazobactam (CXA-201), un farmaco per infezioni ospedaliere da batteri gram-negativi, cui l'FDA ha riconosciuto lo status di fast track.

Tuttavia, si legge nel succitato documento delle Accademie scientifiche tedesche – “l’esperienza acquisita negli ultimi 20 anni suggerisce che il mercato da solo non è in grado di risolvere il problema connesso alla mancanza di ricerca e sviluppo sugli antibiotici. È necessario che gli scienziati, i politici, l’Industria e la società nel suo complesso lavorino insieme a livello nazionale e sovranazionale”. Tra le condizioni per lo sviluppo e l’utilizzo di nuovi antibiotici, il documento menziona l’individuazione di modelli appropriati di incentivazione per l’Industria, la promozione di iniziative di ricerca no-profit e di investimenti privati, il coinvolgimento di partenariati pubblico-privato, fondazioni e università, un maggiore supporto alle sperimentazioni cliniche, la riconsiderazione degli *endpoint* per l’autorizzazione all’immissione in commercio di un nuovo antibiotico. Il documento propone poi una sorta di agenda della ricerca, che di seguito riassumiamo.

La ricerca sul genoma

Da oltre 15 anni è possibile decodificare e analizzare interi genomi di microrganismi. Questo nuovo approccio metodologico ha rivoluzionato le scienze biomediche ed è anche importante per la ricerca nel campo della resistenza agli antibiotici. Negli ultimi anni, sono state sviluppate e rese disponibili per la ricerca sull’antibiotico-resistenza nuove tecnologie come il sequenziamento del DNA di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS).

Non ci sono ancora nuovi antibiotici sviluppati sulla base dei risultati della ricerca sul genoma. Ciò è dovuto in parte ai sistemi di test mal progettati e all’uso di librerie di sostanze a bassa diversità. Il potenziale disponibile delle informazioni correlate al genoma dovrebbe, quindi, essere utilizzato in modo più ampio per mezzo di sistemi di screening intelligenti. I nuovi metodi di ricerca del genoma, come l’estrazione, insieme ai progressi che riguardano il sequenziamento del DNA, permettono una sempre più dettagliata analisi delle associazioni simbiotiche in nicchie ecologiche complesse e possono contribuire all’identificazione di nuove sostanze potenzialmente attive. Ad esempio, più di 25 gruppi di geni per la produzione di metaboliti secondari sono stati scoperti con l’analisi genomica degli attinomiceti e dei mixobatteri. In questo contesto, dovrebbe essere ugualmente considerata la possibilità di analizzare i genomi di cellule ospiti. Le funzioni metaboliche delle cellule ospiti potrebbero rappresentare nuovi punti di azione per i principi attivi.

Biologia sintetica

Il campo di ricerca della biologia sintetica ha goduto negli ultimi anni di uno sviluppo dinamico. Il suo scopo è replicare i processi viventi in laboratorio e creare (micro-)organismi con nuove proprietà. In tal modo, vi sono significative possibilità di sintetizzare le principali regioni del DNA in laboratorio e i nuovi metodi sviluppati nel processo dovrebbero essere resi disponibili per la ricerca sugli antibiotici. La sintesi dei principali determinanti metabolici in laboratorio dovrebbe essere migliorata per ottimizzare la produzione di antibiotici. Alcuni esempi come la terapia contro la malaria (acido artemisinico) giustificano un certo ottimismo riguardo l’uso di questi metodi. Nel lungo termine, potrebbe essere possibile studiare in laboratorio molecole con nuove proprietà.

Ricerca sulle sostanze naturali

Più di un terzo di tutti gli antibiotici è sviluppato usando sostanze naturali o è esso stesso una sostanza naturale. Di conseguenza è probabile che esistano in natura altri potenziali principi attivi. Lo sviluppo di nuove categorie di sostanze con una varietà strutturale maggiore rispetto a molte categorie tradizionali è una delle condizioni chiave per l’identificazione di questi potenziali candidati. Composti interessanti sono stati isolati, ad esempio, dagli actinomiceti nei sedimenti oceanici. Altre fonti incoraggianti comprendono le comunità simbiotiche terrestri e marine, così come i generi microbici che devono ancora essere esplorati. Nuovi progetti sono finalizzati alla ricerca di simbiotici batterici di spugne marine, insetti e funghi. Anche alcuni materiali naturali derivati da piante tropicali costituiscono candidati promettenti. Gruppi meno accuratamente studiati, tra cui i mixobatteri, producono un certo numero di sostanze antibiotiche naturali, come ad esempio i myxopyronin, che possiedono un ampio spettro terapeutico antibatterico, inibendo specificamente la polimerasi dell’RNA dei batteri.

Metodi di screening

Le enormi possibilità della chimica sintetica hanno assicurato il rifornimento continuo di antibiotici. Tuttavia, la drastica riduzione delle nuove approvazioni di antibiotici dalla metà degli anni Novanta è anche dovuta al fatto che le possibilità di modificare chimicamente le strutture consolidate sono in gran parte esaurite. La ricerca sistematica per i produttori di nuove potenziali strutture di antibiotici è quindi un approccio alternativo promettente per il futuro per permettere di continuare la battaglia contro i batteri antibiotico-resistenti. Anche la varietà degli habitat ecologici giustifica la conduzione di tale ricerca. Al fine di trovare candidati idonei nelle librerie dei materiali naturali, o aumentarne il potenziale, è essenziale lo sviluppo di metodi di screening nuovi e più efficaci. In questo processo i tradizionali metodi della microbiologia giocano un ruolo significativo. Altri principi attivi contro i batteri resistenti agli antibiotici possono potenzialmente essere trovati tra i

composti pre-esistenti. Le classi di antibiotici di recente introduzione - oxazolidinoni, lipopeptidi e mutilnici - sono state scoperte già vent'anni fa, ma non sviluppate ulteriormente per via dei tanti antibiotici disponibili in quel momento.

Una volta individuate nuove strutture principali, le proprietà farmaceutiche dei principi attivi devono generalmente essere ottimizzate per l'uso in ambito clinico. A tal fine, il campo della chimica farmaceutica ha sviluppato in questi ultimi decenni una varietà di metodi, volti a rispondere alle domande sull'assorbimento, la distribuzione all'interno del corpo, il metabolismo, l'eliminazione e l'eventuale tossicità. È fondamentale vedere queste attività come parte dello sviluppo di nuovi agenti anti-infettivi, perché contribuiscono al passaggio dall'identificazione precoce delle strutture principali all'applicazione clinica.

Sintesi chimica e biologia strutturale

Il miglioramento dei principi attivi esistenti continua a essere una strategia cruciale per l'ulteriore sviluppo degli antibiotici. Questo approccio ha acquisito un nuovo significato perché i medicinali possono essere analizzati rispetto alla loro struttura (anche mediante analisi strutturale a raggi X) e perché è possibile modellare interazioni legante-recettore. Il campo della chimica farmaceutica ha goduto di una parziale rinascita in questi ultimi anni e fornisce nuovi metodi di sintesi chimica, mentre le procedure di imaging permettono la tracciatura ottica dei processi dinamici dell'azione antibiotica. Con l'eccezione dei carbapenemi, tutti gli antibiotici approvati tra il 1960 e il 2000 erano derivati sintetici di composti esistenti. Una nuova classe di sostanze, cioè gli oxazolidinoni, è stata introdotta solo nel 2000 nella pratica clinica con Linezolid, utilizzato principalmente per il trattamento dell'MRSA (Stafilococco meticillino-resistente). Durante la derivatizzazione, l'impalcatura di base dell'antibiotico rimane intatta ed è alterata da diversi gruppi chimici fuori da questa matrice nucleare. Ciò spesso implica differenze di **efficacia** (rispetto a diversi gruppi di agenti patogeni), di proprietà di resistenza e di comportamento farmacologico.

Altri agenti antibiotici

I peptidi antimicrobici (defensine) o gli aptameri forniscono ulteriori punti di partenza per lo sviluppo di nuovi antibiotici e dovrebbero essere ulteriormente esplorati. In natura, i peptidi antibiotici sono usati diffusamente per combattere le infezioni batteriche. 1.399 peptidi microbici sono stati descritti nel mese di agosto 2011 (cfr. Il Antimicrobial Peptide Database). Molti possiedono un'elevata attività antimicrobica contro diversi patogeni. Una sostanza, PMX - 30063, è utilizzata in studi clinici di fase II. Gli aptameri potrebbero ad esempio contribuire a ripristinare l'efficacia degli antibiotici betalattamici.

Saverio Vasta e Luca Pani

Fonte: [AIFA Editorial](#) 05/05/2014