

Report Antibiotico resistenza

Report originale pubblicato su: SciBX: Science–Business eXchange. Antibiotic resistance. 2013. Antibiotic resistance.

Link: <http://viewer.zmags.com/publication/e860b1bc>

Traduzione e adattamento di Claudia Pisanu, Specializzanda in Farmacologia Medica, Università di Cagliari

Report Antibiotico resistenza: storia e prospettive

- Introduzione
- Storia della resistenza ai beta-lattamici
- Meccanismi di resistenza e tolleranza
- Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi (CRE): il caso della *Klebsiella pneumoniae*
- Antibiotico resistenza in Europa: diffusione dei batteri pan-resistenti
- Perché le aziende farmaceutiche investono poco nella sintesi di nuovi antibiotici?
- Piattaforme per la scoperta di nuovi farmaci
- Quali caratteristiche potrebbero avere i nuovi antibiotici?
- Conclusioni e prospettive future

Introduzione

L'antibiotico resistenza e, in particolare, l'emergenza di ceppi batterici multi-resistenti, è un problema di altissima rilevanza clinica, che comporta una seria minaccia per la salute pubblica.



Figura 1: Giornata mondiale della salute

Gli antibiotici a nostra disposizione sono sempre meno efficaci ed è essenziale sviluppare nuove strategie per utilizzarli al meglio. Sul problema dell'antibiotico resistenza è stata incentrata la Giornata Mondiale della Salute nel 2011 e l'importanza del tema è stata sottolineata dallo slogan "no action today, no cure tomorrow", ovvero "se non agiamo oggi non avremo cure domani", una frase che trasmette l'urgenza di attuare subito un migliore utilizzo dei farmaci che abbiamo a disposizione, per preservarne l'efficacia.

Attualmente, gli investimenti delle case farmaceutiche sulla ricerca di nuovi target e nuove molecole antibatteriche non sono sufficienti, e la Food and Drug Administration (FDA) ha lanciato nel 2012 il Generating Antibiotics Incentives Now (GAIN) Act, che offre incentivi per le aziende che investano nella ricerca e sviluppo di antibiotici. Molti esperti hanno sottolineato che il GAIN Act potrà dimostrarsi efficace soltanto se incoraggerà le aziende a investire nella realizzazione di nuove classi di antibiotici diversi dal punto di vista chimico, piuttosto che sullo sviluppo di classi già esistenti.

Negli ultimi 30 anni il trend delle richieste di approvazione di nuovi antibiotici è stato in costante diminuzione e negli ultimi 40 anni sono stati approvati solo due antibiotici ad ampio spettro - il linezolid e la daptomicina - entrambi efficaci nei confronti dei soli batteri Gram positivi. Diversi esperti hanno sottolineato il fatto che i nuovi composti sintetici dovrebbero essere in grado di interagire con target

multipli, come nel caso di molti antibiotici di derivazione naturale, per rendere meno probabile lo sviluppo di resistenza (in quanto la resistenza ad antibiotici in grado di colpire target multipli comporterebbe mutazioni troppo estese per i patogeni, compromettendone la vitalità).

Il bisogno di nuovi farmaci è particolarmente urgente per le infezioni da batteri Gram negativi, che presentano una serie di ostacoli allo sviluppo di antibiotici mirati, come la presenza di una doppia membrana e di decine di tipi diversi di pompe di efflusso.

Inoltre, lo sviluppo di nuovi antibiotici richiederà la disponibilità di test diagnostici rapidi, in grado di guidare l'utilizzo clinico dei nuovi farmaci. Al momento, il trattamento delle infezioni è infatti in gran parte empirico, e spesso si utilizza un antibiotico ad ampio spettro e con attività nei confronti di patogeni resistenti. La disponibilità di test in grado di guidare la scelta dell'antibiotico migliore per il singolo paziente permetterebbe di evitare di trattare i pazienti con farmaci dei quali non hanno bisogno, ridurre i costi e preservare gli antibiotici di nuova generazione, rallentando l'insorgenza di resistenza nei loro confronti.

Storia della resistenza ai beta-lattamici

La resistenza agli antibiotici è dovuta alla selezione di ceppi batterici resistenti, in seguito all'esposizione al farmaco. La resistenza in specie precedentemente sensibili può essere acquisita tramite mutazioni o mediante il trasferimento di materiale genetico da parte di batteri resistenti. La diffusione dell'antibiotico resistenza è favorita dall'utilizzo esteso (e spesso improprio) degli antibiotici, in particolare quelli ad ampio spettro, che aumenta la pressione selettiva in grado di far emergere e diffondere i ceppi resistenti.

I beta-lattamici, la classe di antibiotici che comprende penicilline, cefalosporine, cefamicine, carbapenemi e monobattami, sono tra gli antibiotici più utilizzati e il ritmo di comparsa della resistenza nei confronti di questi farmaci è stato particolarmente rapido. La resistenza alla penicillina si è manifestata poco dopo la sua introduzione, nel 1945, mediata dall'idrolisi dell'antibiotico ad opera delle beta-lattamasi. Nel 1976 fu scoperto un inibitore naturale delle beta-lattamasi, l'acido clavulanico, e questa molecola fu combinata con i beta-lattamici. Tuttavia, i patogeni hanno continuato a sviluppare resistenza modificando il target - le proteine leganti la penicillina - e sintetizzando nuove beta-lattamasi.

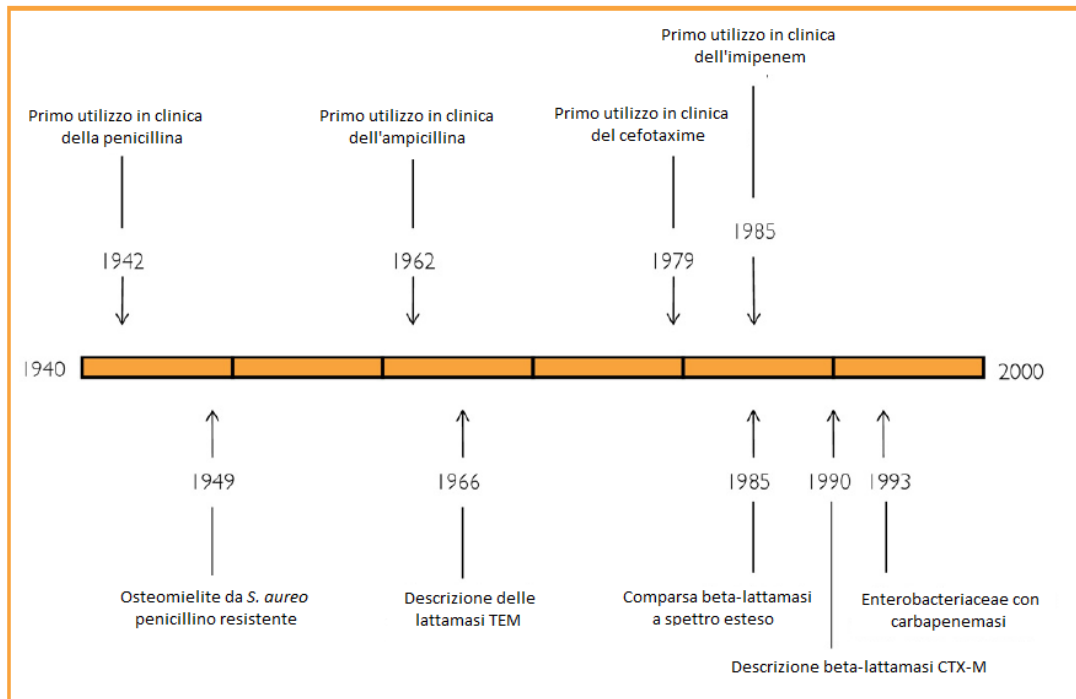


Figura 2: Time-line che illustra l'introduzione degli antibiotici beta-lattamici e la comparsa di resistenza. Modificata da Rice, Mayo Clin Proc. 2012

Attualmente è in fase di sviluppo un nuovo inibitore delle beta-lattamasi, avibactam, attivo contro la maggior parte delle beta-lattamasi e che ha raggiunto la fase III dello sviluppo clinico. Tuttavia, i batteri stanno trovando nuove strategie per eludere i tentativi di arginare la resistenza, come lo sviluppo delle metallo-beta-lattamasi (per le quali, al momento, non esistono inibitori) e i plasmidi NMD-1 'New Delhi', che codificano per una beta-lattamasi resistente a tutti i beta-lattamici.

Meccanismi di resistenza e tolleranza

La comparsa e la diffusione della resistenza agli antibiotici comporta sfide impegnative per ricercatori e medici. Oggi l'apice della crisi è rappresentato dalla resistenza multifarmaco dei patogeni ESKAPE, acronimo che racchiude *Enterococchi*, *Stafilococcus aureo*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e Enterobacteriaceae resistenti a cefalosporine, chinoloni e carbapenemi. Nel caso di alcuni batteri Gram negativi, come *A. baumannii*, è possibile imbattersi in ceppi resistenti a tutti gli antibiotici attualmente disponibili.

Gli antibiotici interferiscono con le funzioni cellulari essenziali delle cellule batteriche e i meccanismi di resistenza sfruttano ogni possibile strategia per impedire al farmaco di colpire il suo target. I principali meccanismi attraverso i quali i microrganismi sviluppano resistenza sono piuttosto noti e includono: distruzione dell'antibiotico (ad esempio, tramite le beta-lattamasi), modificazione del target (ad esempio, mutazione della proteina RpsL della subunità ribosomiale 30S, che conferisce resistenza alla streptomina), riduzione della penetrazione del farmaco o estrusione tramite pompe di efflusso (come nel caso dell'efflusso del linezolid tramite le pompe AcrAB-TolC che conferiscono resistenza multifarmaco).

A differenza di quelli che mediano la resistenza, i meccanismi di tolleranza non sono altrettanto noti. I principali responsabili della tolleranza dei patogeni a un antibiotico sono batteri specializzati nella sopravvivenza, i cosiddetti batteri persistenti. I batteri persistenti sono cellule dormienti, non in fase di crescita, che presentano tolleranza agli antibiotici battericidi (i quali hanno bisogno di target attivi per poter uccidere la cellula). I meccanismi alla base della formazione delle cellule persistenti sono al momento in

fase di studio in quanto, oltre ad avere importanti implicazioni nelle manifestazioni cliniche dell'infezione, favoriscono la comparsa di resistenza. Le cellule persistenti, infatti, subiscono una distruzione più lenta da parte dell'antibiotico e riprendono a crescere quando la concentrazione del farmaco diminuisce, facilitando la comparsa di recidive. Si avverte quindi una urgente necessità di sviluppare terapie in grado di distruggere in maniera efficace non solo le cellule in replicazione, ma anche i patogeni dormienti.

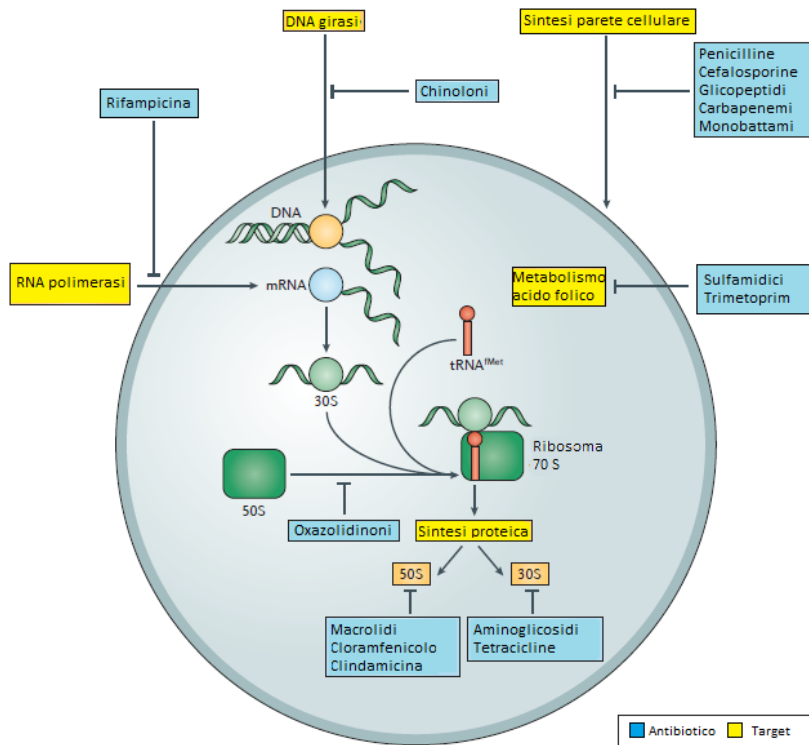


Figura 3: Target degli antibiotici
I batteri possiedono circa 200 proteine essenziali altamente conservate, ma il numero di target colpito dagli antibiotici in uso è molto ristretto.

Gli antibiotici usati attualmente sono diretti verso tre pathway: il ribosoma (costituito dalle subunità 50S e 30S), la sintesi della parete cellulare e gli enzimi DNA girasi e DNA topoisomerasi.

Modificata da Coates, Nature Rev. Drug Discov, 2002.

Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi (CRE): il caso della *Klebsiella pneumoniae*

Particolarmente rilevante è il problema clinico legato alla diffusione di ceppi di Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi (CRE). Nonostante questi batteri siano stati identificati per la prima volta 15 anni fa, l'importanza di questo problema è stata sottovalutata fino a tempi recenti.

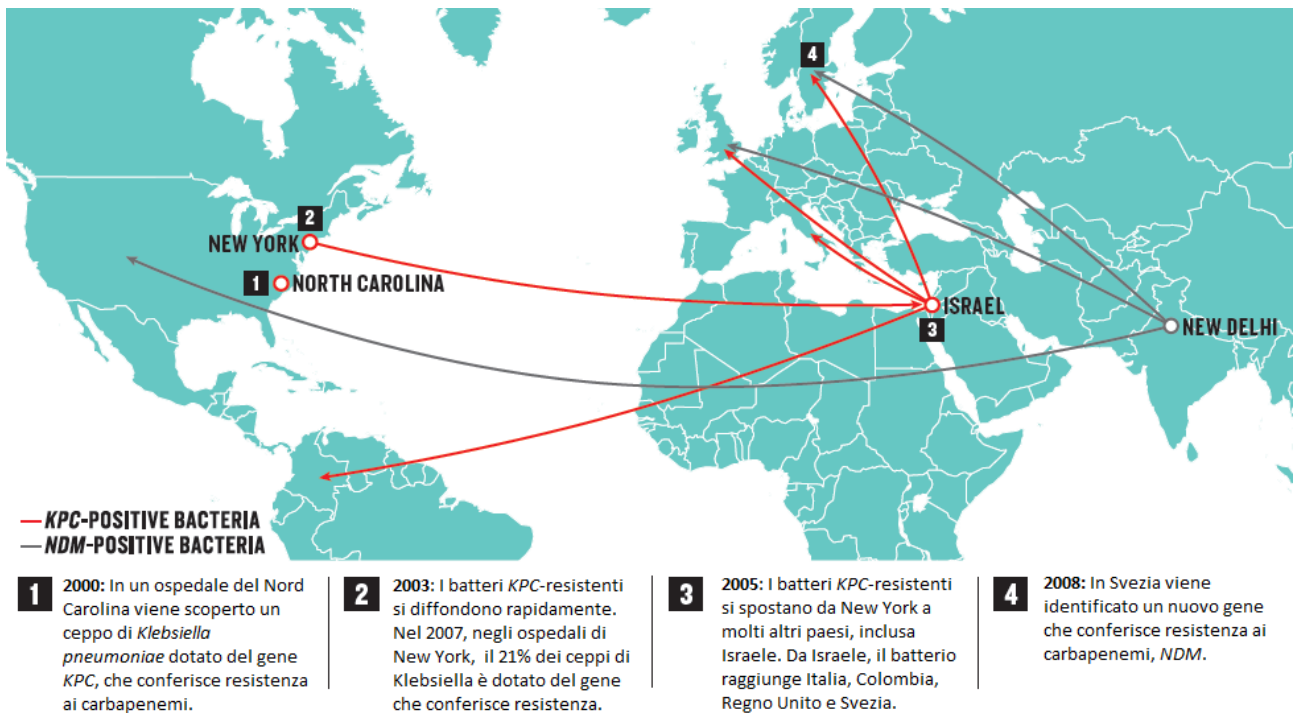
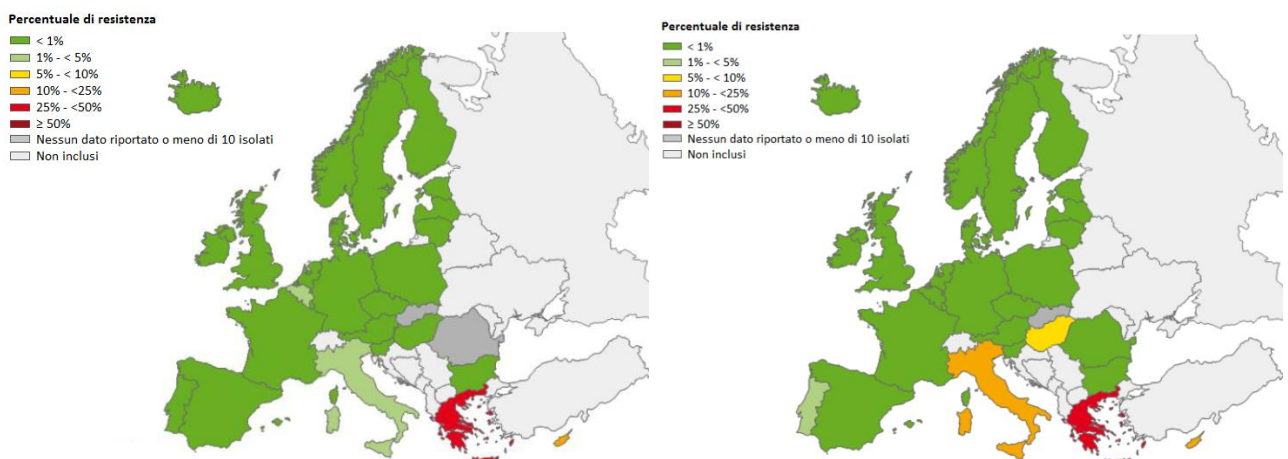
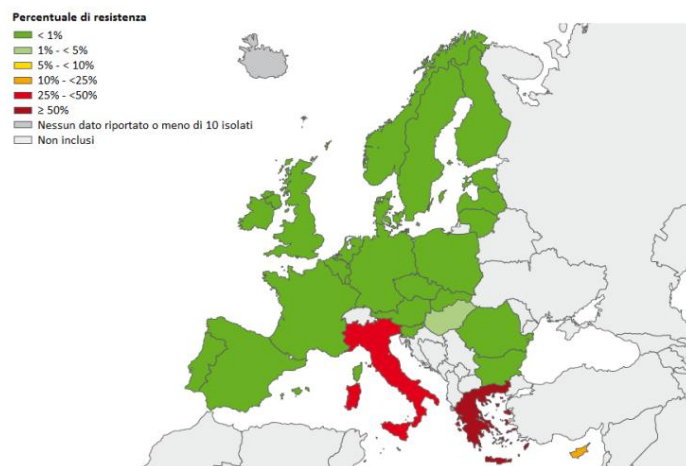


Figura 4: Diffusione delle Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi. Modificata da McKenna, Nature, 2013.

Questi microrganismi possono causare gravi infezioni quali cistiti, pielonefriti, polmoniti e batteriemie in grado di evolvere rapidamente in shock settico, mettendo a serio rischio la vita del paziente, con una mortalità che supera il 50%. Le CRE sono infatti resistenti a praticamente tutti gli antibiotici (pan-resistenza), tra i quali i carbapenemi, considerati oggi una delle ultime risorse per la terapia delle infezioni da batteri Gram negativi multi-resistenti. Negli Stati Uniti, ceppi di CRE sono stati isolati nel 4% degli ospedali e nel 18% delle strutture di lungodegenza. In Europa il trend di diffusione è in continuo aumento, come sottolineato dall'ultimo report sulla resistenza agli antibiotici nei paesi dell'Unione Europea redatto dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle malattie (ECDC). L'Italia è uno dei paesi per i quali l'aumento della diffusione di CRE risulta più preoccupante: la percentuale di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* carbapenemi-resistenti è salita dall'1-5% del 2009 al 25-50% nel 2011 e l'Italia mostra oggi una prevalenza inferiore soltanto a quella della Grecia.





C: Percentuale di isolati di *K. pneumoniae* con resistenza ai carbapenemi nel 2011

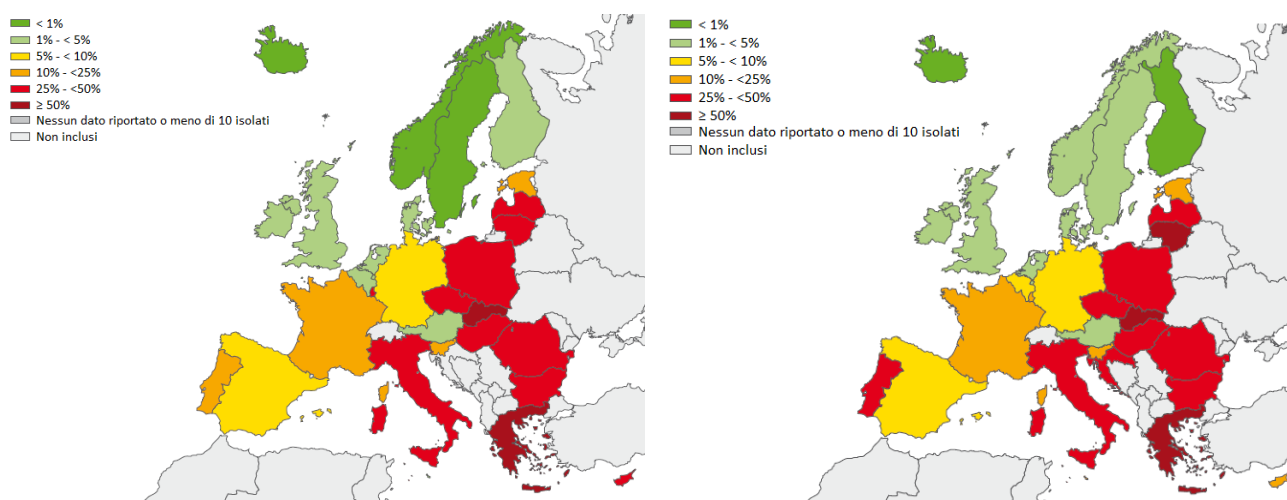
Figura 5 A, B, C: Diffusione dei ceppi di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi. Modificate da Report Sorveglianza EARS-NET 2009, 2010, 2011

Alcuni ceppi di *Klebsiella pneumoniae* carbapenemi-resistenti producono gli enzimi KPC, responsabili della distruzione dell'antibiotico. Il gene che codifica per questo enzima è inserito in un plasmide, un pezzo di DNA che può spostarsi facilmente da un batterio a un altro, permettendo una rapida diffusione di questo meccanismo di resistenza tra specie diverse. Altri ceppi di *Klebsiella pneumoniae* hanno acquisito la resistenza ai carbapenemi producendo enzimi di diverso tipo, quali le metallo-beta-lattamasi. Il primo ceppo di questi microrganismi è stato identificato nel gennaio 2008 in Svezia e nel giro di tre anni altri casi si sono verificati nel Regno Unito e negli Stati Uniti. Tra i microrganismi in grado di produrre questo tipo di enzimi vi sono anche altre Enterobacteriaceae come l'*Escherichia coli*.

Alcuni paesi come Israele, Francia e Regno Unito hanno avviato dei programmi di sorveglianza attiva, controllando la positività ai CRE nei pazienti che entrano in ospedale e hanno avuto un ricovero nei sei mesi precedenti, e segnalando nel fascicolo sanitario nazionale l'eventuale stato di portatore di questi microrganismi pan-resistenti. Al momento, le opzioni terapeutiche per la cura delle infezioni da CRE sono estremamente limitate: abbiamo a disposizione soltanto due farmaci, la tigeciclina e la colistina (o polimixina E). Non tutti i pazienti rispondono a questi farmaci e la colistina comporta un alto rischio di danno a livello renale. Per questo motivo, gli strumenti migliori per contrastare la diffusione di questi microrganismi rimane l'applicazione di precauzioni di base come igiene delle mani, uso dei guanti e dei camici di protezione, utilizzo di materiali monouso e igiene ambientale.

Antibiotico resistenza in Europa: diffusione dei batteri pan-resistenti

L'ECDC, tramite lo European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), ha recentemente lanciato l'allarme sull'aumento della resistenza nei confronti di tutte le classi di antibiotici sottoposte a sorveglianza. Oltre all'aumento della percentuale di ceppi di *K. pneumoniae* ed *E. Coli* resistenti ai carbapenemi, particolarmente rilevante in Italia, Austria, Cipro e Ungheria, si assiste a un importante aumento della prevalenza dei ceppi di batteri pan-resistenti (che presentano resistenza a cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi).



A: Percentuale isolati di *K. pneumoniae* pan-resistenti nel 2011

B: Percentuale isolati di *K. pneumoniae* pan-resistenti nel 2012

Figura 6 A, B: Diffusione dei ceppi di *K. pneumoniae* pan-resistenti. Modificate da Report Sorveglianza EARS-NET 2011 e 2012

Di assoluta priorità rimane anche il problema legato ai ceppi di *Stafilococcus aureo* meticillino-resistente (MRSA), la più importante causa di infezioni resistenti legate all'ospedalizzazione a livello globale. Le infezioni da MRSA possono causare aumento della durata dell'ospedalizzazione e aumento della mortalità, con costi economici e sociali altissimi. Nel 2010 sette paesi europei (Austria, Cipro, Estonia, Francia, Grecia, Irlanda e Regno Unito) hanno riportato un trend in diminuzione per la diffusione dei ceppi di MRSA. Tuttavia, in altri paesi come Italia, Ungheria, Germania e Slovenia, la diffusione dei ceppi di MRSA è in aumento e la percentuale si attesta sopra il 25% in un quarto dei paesi europei.

Perché le aziende farmaceutiche investono poco nella sintesi di nuovi antibiotici?

Gli antibiotici non rappresentano un settore tra i più convenienti per gli investimenti delle aziende farmaceutiche, considerando che la terapia antibiotica viene effettuata per un breve periodo di tempo, generalmente alcuni giorni, a differenza di quanto accade con i farmaci utilizzati per trattare patologie croniche che vengono utilizzati per terapie di lunga durata o per l'intera vita del paziente. Il disegno dei trial clinici volti a provare l'efficacia di nuovi antibiotici comporta alcune difficoltà, come la necessità di valutare l'efficacia dei nuovi farmaci nei confronti di patogeni resistenti e l'impossibilità di inserire un gruppo trattato con placebo per ragioni etiche. Inoltre, la capacità dei batteri di sviluppare resistenza nei confronti degli antibiotici limita il periodo di tempo durante il quale questi farmaci possono mostrare il massimo della propria utilità. Infine, i ritorni di investimento non sono particolarmente alti: prima della scadenza del brevetto, l'atorvastatina, che viene assunta giornalmente, generava un incasso annuale di 12 miliardi di dollari, mentre l'antibiotico più venduto, la levofloxacina, viene assunto solo per alcuni giorni e genera vendite annuali per 2,5 miliardi di dollari.

Per questi motivi, ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici hanno subito un importante declino e molte aziende farmaceutiche hanno del tutto abbandonato questo settore. Negli ultimi 50 anni sono state sviluppate due sole classi di antibiotici sintetici - fluorochinoloni e oxazolidinoni (linezolid), dei quali solo i primi ad ampio spettro - e negli ultimi 40 anni sono stati introdotti solo tre composti di origine naturale - daptomicina, quinupristina-dalfopristina e fidaxomicina.

Piattaforme per la scoperta di nuovi farmaci

La diffusione di batteri resistenti e la conseguente comparsa di infezioni difficili da trattare, è uno tra i più rilevanti problemi di salute pubblica, ma il ritmo di scoperta di nuovi antibiotici per combattere questi patogeni ha subito un rallentamento. La maggior parte degli antibiotici era stata isolata da actinomiceti presenti nel terreno durante l'età d'oro della scoperta degli antibiotici degli anni '40 - '60. Tuttavia, i profitti derivanti dall'utilizzo di questa piattaforma sono diminuiti, e gli sforzi rivolti a creare una nuova piattaforma basata sullo screening di grandi librerie di composti sintetici hanno fallito, in parte per via del fatto che la maggior parte di queste molecole non riesce ad attraversare la membrana batterica. In assenza di una valida piattaforma per la scoperta di nuovi antibiotici, non vi sono armi efficaci per combattere la diffusione dei patogeni resistenti. Inoltre, l'aumento di incidenza delle infezioni croniche presenta un'ulteriore sfida: queste malattie spesso sono causate da batteri persistenti che presentano tolleranza nei confronti degli antibiotici. I tentativi che sono stati fatti a partire dagli anni '90 di sviluppare piattaforme high-tech per la scoperta di nuovi farmaci non hanno condotto a buoni risultati, per via della difficoltà legate all'identificazione di molecole di sintesi in grado di penetrare in maniera efficace attraverso la parete batterica. Le nostre attuali conoscenze sugli antibiotici presentano molte lacune: ad esempio, conosciamo i target di un numero ristretto delle migliaia di antibiotici naturali identificati. Inoltre, non è noto perché alcuni composti penetrino in maniera efficace all'interno delle cellule batteriche e, in particolare, perché alcuni riescano a penetrare attraverso la difficile barriera delle specie Gram negative.



Figura 7: Selman Waksman

Quasi tutti gli antibiotici utilizzati attualmente sono stati scoperti negli anni '40 - '60 come derivati di actinomiceti, tramite la piattaforma introdotta da Selman Waksman. Il principio di questa piattaforma era semplice: gli streptomiceti che si trovano comunemente nel terreno venivano testati per l'attività antimicrobica nei confronti di determinati patogeni, valutando le zone di inibizione della crescita degli stessi su una piastra. Si tratta di un metodo simile a quello che aveva permesso ad Alexander Fleming di scoprire la penicillina, ma il sistema di Waksman prevedeva uno screening sistematico degli streptomiceti e consentì la scoperta, tra i vari antibiotici, della streptomina, il primo antibiotico attivo nei confronti del micobatterio tubercolare e il primo aminoglicoside.

La piattaforma di Waksman è stata ampiamente utilizzata dall'industria farmaceutica e ha permesso di scoprire le più importanti classi di antibiotici nei successivi 20 anni dalla sua introduzione. Tuttavia, in seguito il suo utilizzo venne abbandonato in quanto, seminando gli streptomiceti (e altri actinomiceti) sulla piastra, iniziavano ad essere ottenuti sempre gli stessi composti. In quegli anni iniziò a svilupparsi il problema della resistenza dei batteri, che venne affrontato modificando gli antibiotici già esistenti, producendo degli analoghi attivi. Negli anni '60 fu sviluppata una nuova classe di antibiotici sintetici, quella dei fluorochinoloni. Da allora in poi non è stata sviluppata nessun'altra classe di antibiotici ad ampio spettro. L'ultimo antibiotico di nuova classe ad essere stato scoperto è la daptomicina (1986) un lipopeptide che agisce contro la membrana della cellula batterica, per l'approvazione del quale si è dovuto attendere il 2003. A partire dagli anni '90 in poi, si è reso chiaro il concetto che la resistenza nei confronti degli antibiotici si diffonde più velocemente rispetto allo sviluppo di nuovi farmaci.

L'industria farmaceutica ha risposto alla diffusione della antibiotico-resistenza puntando sullo sviluppo di antibiotici sintetici mediante approcci high-tech basati su genomica, chimica ricombinante, screening high-throughput (HTS) e design razionale dei farmaci. Si pensava che un approccio promettente fosse quello di utilizzare come target le proteine essenziali e conservate dei batteri, identificate tramite studi di genomica,

per il design razionale di nuovi antibiotici. Tuttavia, tramite questi approcci le aziende farmaceutiche non sono finora riuscite a sintetizzare farmaci con uno spettro di attività adeguato. Infatti, nonostante gli studi in vitro abbiano identificato degli inibitori di target specifici, questi composti non possedevano le proprietà necessarie a superare la membrana della cellula batterica, specialmente nel caso dei batteri Gram negativi. La speranza di poter introdurre nuove classi di antibiotici nei prossimi anni è legata allo sviluppo di piattaforme efficaci. Un ulteriore vantaggio delle piattaforme è che consentono di sviluppare combinazioni di farmaci. Come si è appreso dall'utilizzo dei farmaci rivolti contro il micobatterio tubercolare, infatti, una terapia di combinazione riduce notevolmente la possibilità dei patogeni di sviluppare resistenza. Pertanto, avere la possibilità di sviluppare combinazioni di nuovi farmaci, da inserire sul mercato direttamente in un'unica compressa, rallenterebbe notevolmente lo sviluppo di antibiotico-resistenza nei loro confronti. Le nuove piattaforme dovranno infine consentire lo sviluppo di farmaci in grado di agire contemporaneamente nei confronti di più target batterici.

Quali caratteristiche potrebbero avere i nuovi antibiotici?

C'è un crescente consenso sul fatto che i nuovi antibiotici più promettenti siano quelli specie-specifici (come nel caso degli antibiotici diretti contro il micobatterio tubercolare). I composti specie-selettivi comportano rischi minori di tossicità, dal momento che sono diretti verso target specifici dei batteri. Un altro importante vantaggio degli antibiotici specie-selettivi è che hanno un'azione minima nei confronti della flora batterica normale, la cui importanza per la nostra salute è sempre più conosciuta.

Gli antibiotici selettivi presentano proprietà promettenti anche in relazione al potenziale sviluppo di resistenza: mentre la resistenza nei confronti di composti ad ampio spettro può emergere in qualsiasi batterio, inclusi i batteri commensali, ed essere poi trasferita al patogeno, questa possibilità è nettamente minore nel caso di un antibiotico a spettro ristretto, che agisce solo nei confronti del patogeno target.

Lo sviluppo di questo genere di antibiotici richiederà però l'introduzione di test diagnostici in grado di identificare rapidamente il batterio responsabile della malattia, in modo da poter somministrare il farmaco indicato. Recentemente è stato approvato il test diagnostico rapido di MicroPhage, in grado di identificare lo *Stafilococco aureo* meticillino-resistente, che permetterà lo sviluppo di farmaci selettivi diretti nei confronti di questo patogeno.



Figura 8: Test Rapido MRSA

Gli antibiotici diretti contro i batteri Gram negativi dovranno essere sviluppati tenendo in considerazione il fatto che questi patogeni sono dotati di una membrana di difficile accesso e di pompe di efflusso in grado di espellere un gran numero di farmaci. Le pompe di efflusso coinvolte nello sviluppo di resistenza multifarmaco prediligono alcuni tipi di substrati. Per superarle, i nuovi antibiotici dovrebbero essere composti relativamente idrofilici, con una massa inferiore a 600 Da, e includere atomi che non si trovano spesso in composti naturali, come fluoro e boro.

Infine, un approccio promettente per lo sviluppo di nuovi antibiotici è quello di realizzarli sotto forma di profarmaci, che possano essere attivati da un enzima specifico del batterio in composti reattivi nei confronti di molecole non specifiche, alle quali dovrebbero legarsi in maniera covalente. Alcuni degli antibiotici già esistenti presentano caratteristiche molto simili a quelle di questo profarmaco ideale: isoniazide, pirazinamide, etonamide e metronidazolo (i primi tre impiegati nella terapia contro il micobatterio tubercolare e il quarto come antibiotico ad ampio spettro diretto contro batteri anaerobi) sono tutti farmaci che vengono convertiti in molecole attive all'interno delle cellule batteriche e che si legano in maniera covalente al target. Tuttavia, questi farmaci hanno come target specifiche molecole del batterio,

mentre il profarmaco ideale dovrebbe legarsi alle molecole della cellula batterica in maniera non specifica, in modo da aumentarne la reattività e lo spettro.

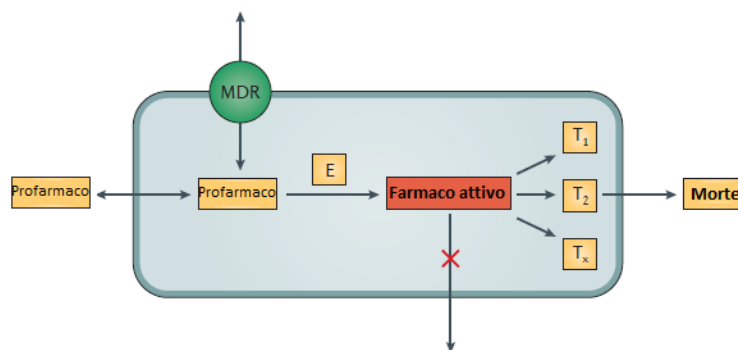


Figura 9: Antibiotico ideale. Il profarmaco entra nella cellula e viene convertito in farmaco attivo da un enzima specifico del batterio (E). Il farmaco si lega in maniera covalente a target non specifici (T1, T2 -> Tx), distruggendo cellule in divisione attiva e dormienti. Modificata da: Lewis, Nat. Rev. Drug Discov. 2013.

Conclusioni e prospettive future

Le infezioni da microrganismi resistenti mettono sempre più alla prova sia i medici che i ricercatori impegnati nello sviluppo di nuovi antibiotici. Un numero sempre maggiore di batteri acquista resistenza nei confronti dei farmaci in uso e sono a disposizione pochissimi nuovi farmaci per affrontare il problema. Dal momento che i target colpiti dagli antibiotici per rallentare la crescita del microrganismo o ucciderlo appartengono a una serie ristretta di molecole chimiche, la resistenza acquisita tramite mutazioni tende a proteggere il batterio nei confronti di intere classi di antibiotici, piuttosto che di un singolo farmaco. Le case farmaceutiche hanno provato ad affrontare questo problema studiando la genetica dei batteri ed effettuando studi volti a identificare nuovi target per gli antibiotici. Da questi studi sono nate nuove classi di composti come gli inibitori della leucil-tRNA sintetasi che, secondo dati preliminari, non dovrebbero essere soggette ai meccanismi di resistenza che colpiscono gli antibiotici attualmente in uso. I nuovi target includono enzimi della sintesi degli acidi grassi, proteine filamentose sensibili alla temperatura (fts), DNA polimerasi IIIa (dnaE), UDP-3-O-N-acetilglucosamina deacetilasi (LpxC), e deformilasi.

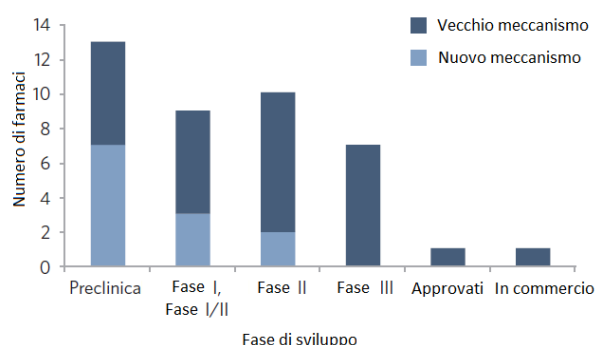


Figura 10: Pipeline antibiotici in fase di sviluppo. Modificata da Hyde. SciBX Collections, 2013.

In conclusione, attualmente la maggior parte degli antibiotici in fase avanzata di sviluppo comprende farmaci riconducibili alle classi già esistenti, come i glicopeptidi, o nuove combinazioni di composti appartenenti a classi già esistenti. Tuttavia, tra i farmaci in fase preclinica e fase I di sviluppo, vi sono anche 8 farmaci con meccanismo d'azione innovativo. Anche se saranno necessari approfonditi studi di validazione, questi nuovi approcci terapeutici costituiscono promettenti opportunità.

Bibliografia

SciBX: Science–Business eXchange. Antibiotic resistance. 2013. Accessibile da:
<http://viewer.zmags.com/publication/e860b1bc>

Cain C. Rediscovering antibiotics. *SciBX* 5(46), doi:10.1038/scibx.2012.1198

McKenna M. Antibiotic resistance: The last resort. *Nature* 2013; 499:394–396

Brigham Hyde, Managing Director at Relay TM, and Allyson Galle, Executive & Marketing Assistant at Relay TM
Overcoming resistance. *Relay Technology Management*

Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013; 12:371–387

Coates A. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1(11):895-910.

Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc.* 2012 Feb;87(2):198-208. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.12.003.

Report European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), Accessibile da:
<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>