

Un nuovo paradigma nella ricerca sugli antibiotici

Gli antibiotici, utilizzati per trattare le infezioni batteriche, rappresentano una componente essenziale della medicina moderna. Tuttavia, quest'opzione terapeutica fondamentale è ora minacciata. La resistenza agli antibiotici, ovvero quando i batteri diventano insensibili agli antibiotici, ha provocato più di un milione di decessi in tutto il mondo nel 2019. All'**Università di Basilea**, in Svizzera, il **professor Christoph Dehio** guida il **Centro Nazionale di Competenza per la Ricerca AntiResist**. Questo centro sta adoperando nuovi approcci di ricerca per accelerare la scoperta e lo sviluppo di nuovi antibiotici e strategie antinfettive complementari, contribuendo così a mitigare il problema della resistenza agli antibiotici.



Professor
Christoph Dehio

Biozentrum, Centro di Scienze Molecolari della Vita,
Università di Basilea, Svizzera

Campi di ricerca

Microbiologia molecolare, Biologia delle infezioni,
Malattie infettive, Bioingegneria

Progetto di ricerca

Identificazione di nuove strategie per combattere
le infezioni batteriche

Finanziatore

Fondo Nazionale Svizzero per la ricerca scientifica
(FNS)

Parla come un...

biologo delle infezioni

Gli antimicrobici sono una categoria di farmaci impiegati nel trattamento delle infezioni e comprendono antibiotici, antivirali, antimicotici e antiparassitari.

Il batterio (plurale: batteri) è un organismo microscopico unicellulare.

Un consorzio è un gruppo di individui o entità aziendali.

“*In vitro*” si riferisce a fenomeni che avvengono in un ambiente controllato, come una provetta o una piastra di Petri.

“*In vivo*” si riferisce a fenomeni che avvengono all'interno di un organismo vivente, di solito animali, compresi gli esseri umani.

Il termine “microbo” si riferisce a virus o microrganismi come batteri, funghi o parassiti.

Un patogeno è un agente che causa malattie.

La polmonite è un'infezione potenzialmente letale dei polmoni, spesso causata da un'infezione.

La sepsi è una condizione in cui una reazione immunitaria eccessiva provoca infiammazione in tutto il corpo, causando danni agli organi che possono essere fatali.

Gli antibiotici sono farmaci che uccidono o inibiscono la crescita dei batteri nocivi. In totale, esistono oltre 100 antibiotici, ma la penicillina è di gran lunga la più prescritta e conosciuta. Gli antibiotici sono utilizzati per trattare le infezioni batteriche, come la bronchite, la tonsillite e la tubercolosi, ma non sono efficaci nel trattare le infezioni virali, come il raffreddore, l'influenza o la COVID-19.

“Il trattamento delle infezioni batteriche gravi richiede l'uso di antibiotici. Anche una semplice ferita al dito può trasformarsi in un'infezione grave senza la giusta cura, rendendo necessario un trattamento antibiotico”, spiega il Professor Christoph Dehio del Biozentrum (Centro di Biologia) dell'Università di Basilea. Gli antibiotici sono indispensabili per trattare i pazienti con infezioni potenzialmente letali, come la sepsi o la polmonite, e per prevenire le infezioni durante gli interventi chirurgici, i trattamenti oncologici e i trapianti d'organo.

Purtroppo, l'efficacia degli antibiotici è minacciata. Sempre più batteri stanno sviluppando resistenza agli antibiotici per contrastare gli effetti del trattamento. Questo fenomeno, noto come resistenza agli antibiotici, rappresenta una crescente minaccia per la salute pubblica.

Cos'è la resistenza agli antibiotici?

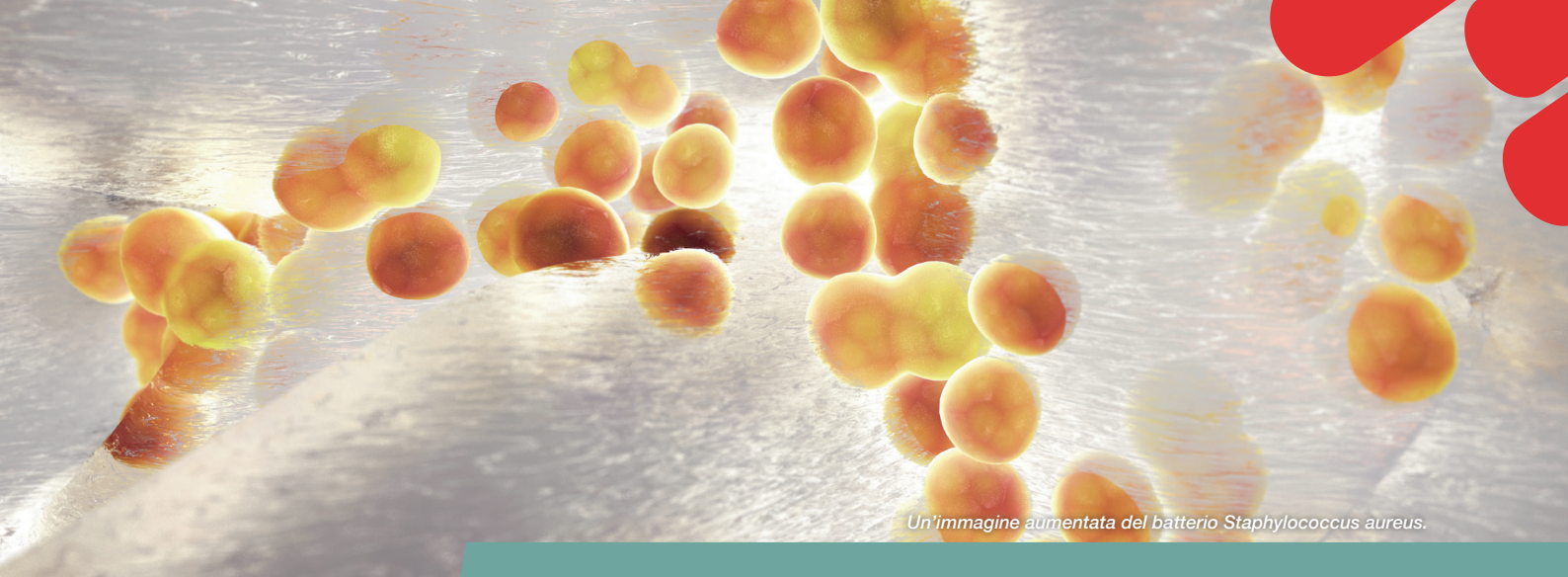
La resistenza agli antibiotici è una forma di resistenza antimicrobica (AMR). Anche se questi due termini possono sembrare simili, non sono esattamente la stessa cosa. AMR è un termine generale che si riferisce a qualsiasi microbo che sviluppa resistenza a qualsiasi tipo di farmaco creato per combatterlo, inclusi antibiotici, antivirali, antimicotici e antiparassitari. La resistenza agli antibiotici è un tipo specifico di AMR in cui i batteri sviluppano resistenza agli antibiotici.

Quanto è grave il problema della resistenza antimicrobica?

La resistenza antimicrobica si è configurata come una delle principali minacce per la salute pubblica nel 21° secolo, con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che l'ha inserita tra le 10 principali sfide globali per la

salute. Secondo la Review on Antimicrobial Resistance* (2016), se non saranno adottate misure più efficaci per affrontare adeguatamente il problema della resistenza agli antibiotici, potrebbe provocare fino a 10 milioni di morti all'anno entro il 2050, una cifra superiore alla combinazione dei decessi attualmente causati da cancro e diabete.

“Molti batteri sono diventati resistenti a uno o più antibiotici, rendendo le infezioni da essi causate difficili da trattare per i medici”, spiega Christoph. Sebbene la resistenza agli antibiotici sia un fenomeno naturale che si sviluppa nel corso del tempo, la mancanza di igiene adeguata nei pazienti, la limitata accessibilità all'acqua potabile, l'eccessiva prescrizione di antibiotici e l'assunzione inappropriata di questi farmaci da parte dei pazienti possono accelerare il processo di sviluppo della resistenza agli antibiotici.



Un'immagine aumentata del batterio *Staphylococcus aureus*.

Cosa si può fare per affrontare l'AMR?

Una delle misure più cruciali per contrastare l'AMR è l'utilizzo responsabile degli antibiotici esistenti. Questo implica evitare l'uso indiscriminato degli antibiotici e garantire che ogni prescrizione di antibiotici venga gestita attentamente, al fine di ridurre al minimo il rischio di sviluppo e diffusione dell'AMR. Questo approccio, noto come *stewardship antibiotica*, può estendere l'efficacia degli antibiotici nel tempo, ma non risolve la sfida evolutiva che porta all'AMR. È essenziale lo sviluppo di nuovi antibiotici efficaci ai quali i batteri non siano ancora resistenti, tuttavia, questa soluzione è tutt'altro che semplice.

La penicillina, il primo antibiotico mai scoperto, fu isolata dal microbiologo scozzese Alexander Fleming nel 1928. Negli anni successivi, furono regolarmente scoperti nuovi antibiotici. Tuttavia, la scoperta di un nuovo antibiotico non garantisce la sua disponibilità per l'uso. L'ultima classe di antibiotici introdotta per il trattamento dei pazienti risale a oltre tre decenni fa, e da allora non ne sono state sviluppate altre. “La mancanza di nuovi antibiotici è il risultato di molteplici sfide scientifiche, cliniche ed economiche”, spiega Christoph. “Con il nostro nuovo approccio, miriamo a rivigorire la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici”.

Qual è l'approccio di Christoph?

Christoph è il direttore di un consorzio di ricerca chiamato Centro Nazionale di Competenza nella Ricerca (NCCR) AntiResist, che si propone di affrontare il rapido e diffuso aumento della resistenza antimicrobica attraverso lo sviluppo di nuovi antibiotici innovativi. Il progetto ha sede presso l'Università di Basilea, dove Christoph lavora, e coinvolge 30 gruppi di ricerca in Svizzera e uno in Israele.

Questo progetto di ricerca è interdisciplinare e coinvolge medici, biologi, bioingegneri, oltre a esperti di chimica, informatica e farmacologia. Il team NCCR AntiResist collabora anche con aziende farmaceutiche che contribuiranno alla produzione dei nuovi antibiotici scoperti dal progetto.

Su quali batteri sta lavorando il progetto?

Il NCCR AntiResist si concentra su quattro patogeni notoriamente difficili da trattare: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Brucella melitensis*.

Il primo patogeno, *Escherichia coli* (*E. coli*), resistente agli antibiotici, è stato identificato dall'OMS come

una priorità massima per la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici. “La maggior parte dei ceppi di *E. coli* è innocua, ma alcuni causano infezioni gravi, tra cui intossicazioni alimentari, shock settico, meningite e infezioni del tratto urinario (UTI)”, spiega Christoph.

Il secondo patogeno, *Pseudomonas aeruginosa*, è classificato dall'OMS come una priorità critica. Si trova comunemente in infezioni gravi come polmonite, sepsi, ustioni e infezioni delle ferite.

Il terzo patogeno, *Staphylococcus aureus*, è responsabile di un numero crescente di decessi in tutto il mondo a causa di polmonite e infezioni della pelle e dei tessuti molli.

Il quarto patogeno, *Brucella melitensis*, è responsabile della malattia cronica debilitante della brucellosi. Le persone contraggono questa malattia più comunemente consumando prodotti lattiero-caseari non pastorizzati provenienti da pecore, capre, mucche o cammelli infetti.

Il team AntiResist ha preso di mira questi quattro batteri patogeni poiché la loro resistenza agli antibiotici li rende tra le più gravi minacce per la salute globale. “Il nostro obiettivo finale è utilizzare il nostro approccio innovativo per scoprire nuovi tipi di antibiotici e altre terapie antinfettive innovative per trattare le infezioni causate da questi batteri”, spiega Christoph.

Come funziona il progetto?

Il progetto AntiResist prevede diverse fasi che richiedono una stretta collaborazione tra medici, biologi e bioingegneri.

“I recenti tentativi di scoprire nuovi tipi di antibiotici in laboratorio - *in vitro* - hanno incontrato difficoltà nel momento in cui vengono testati clinicamente sulle persone”, afferma Christoph. Per evitare questo, il progetto NCCR esegue i suoi studi sia *in vivo* che *in vitro*.

In primo luogo, i medici del team AntiResist raccolgono campioni di batteri da pazienti infetti. Ciò significa che il processo inizia lavorando direttamente con i tessuti umani. “Studiare i microrganismi all'interno del tessuto umano - *in vivo* - ci permette di imparare di più sul comportamento dei batteri e sulle loro interazioni all'interno del paziente infetto”, spiega Christoph.

Dopo aver prelevato il tessuto dal paziente, i campioni

vengono trasferiti dagli ospedali ai laboratori, dove vengono studiati dai biologi. “I biologi analizzano i campioni utilizzando metodi analitici altamente sensibili e all'avanguardia”, spiega Christoph. “I risultati vengono poi utilizzati per sviluppare modelli di microtessuti che simulano le condizioni del tessuto umano nel modo più accurato possibile. Questa è la fase di laboratorio - *in vitro*”.

Questi modelli di microtessuti vengono sviluppati facendo crescere un tessuto all'interno di una piastra di coltura in condizioni che simulano le condizioni del corpo umano. Una volta che il microtessuto è completamente sviluppato, i biologi introducono cellule batteriche nella coltura e osservano cosa succede, come i batteri si muovono e si replicano, come infettano il tessuto e come il tessuto potrebbe difendersi.

Una volta che i biologi sono soddisfatti del funzionamento di questi modelli, collaborano con i bioingegneri per compiere i primi passi verso la scoperta di nuovi trattamenti antibiotici.

Che cosa ha scoperto il team finora e che cosa succederà?

Il team AntiResist sta per completare la prima fase della sua ricerca, durante la quale ha raccolto campioni di tessuto umano, li ha analizzati in laboratorio e ha iniziato a sviluppare i modelli *in vitro*.

Nella seconda fase del progetto, il team si concentrerà sull'identificazione dei modi specifici in cui ciascun tessuto è stato infettato dai batteri e sui meccanismi coinvolti. “Da qui, saremo in grado di individuare i punti vulnerabili dei batteri su cui concentrarci”, afferma Christoph. Ciò implica che il team NCCR e i suoi collaboratori nel settore privato utilizzeranno i modelli sviluppati e le loro conoscenze sui punti deboli dei batteri per individuare nuovi composti e principi antibiotici.

Nella terza e ultima fase, l'obiettivo dell'NCCR AntiResist sarà quello di sviluppare ulteriormente questi composti e principi antibiotici, portando infine la ricerca alla sperimentazione clinica, un passo cruciale verso la loro introduzione nella pratica clinica. Restate sintonizzati per scoprire quali opzioni terapeutiche potremmo avere a disposizione in futuro!

* amr.review.org

Sulla biologia delle infezioni e la ricerca sugli antibiotici

Distribuito in 31 gruppi di ricerca, il team NCCR AntiResist è composto da biologi, chimici, clinici, bioingegneri, informatici e fisici. La vasta gamma di competenze presenti all'interno del team sottolinea la complessità della sfida della ricerca e l'approccio multidisciplinare adottato per affrontarla. Questo dimostra anche che non esiste un percorso di carriera rigido da seguire per contribuire alla ricerca sugli antibiotici; molteplici interessi di ricerca possono portare a questo campo. Dallo studio clinico che analizza il comportamento dei patogeni in un paziente infetto alla modellazione del funzionamento dei nuovi antimicrobici, dallo sviluppo di tecnologie che consentono l'analisi genetica dei patogeni alla creazione di database sofisticati per gestire e interpretare la grande mole di dati generata dalla ricerca, le opportunità di carriera offerte dalla biologia delle infezioni e dalla ricerca sugli antibiotici sono diverse e stimolanti.

Le ambizioni dell'NCCR AntiResist riflettono la necessità di ricerca innovativa per progredire in questo campo, e Christoph e il suo team ritengono che la prossima generazione di ricercatori giochi un ruolo fondamentale. "Speriamo che i giovani scienziati interessati a fare la differenza nel campo della resistenza antimicrobica adottino un approccio di ricerca innovativo", spiega Christoph. Sottolinea che il futuro della ricerca in questo settore vitale è multiforme e multidisciplinare: "Essere in grado di attingere a conoscenze da diverse aree di competenza può arricchire il proprio lavoro e aprire la strada a progressi significativi nella comprensione".

Per garantire la preparazione di una nuova generazione di scienziati che continui a far progredire la ricerca, il team AntiResist dell'NCCR si impegna a offrire ai suoi studenti l'opportunità di acquisire esperienza di ricerca al di

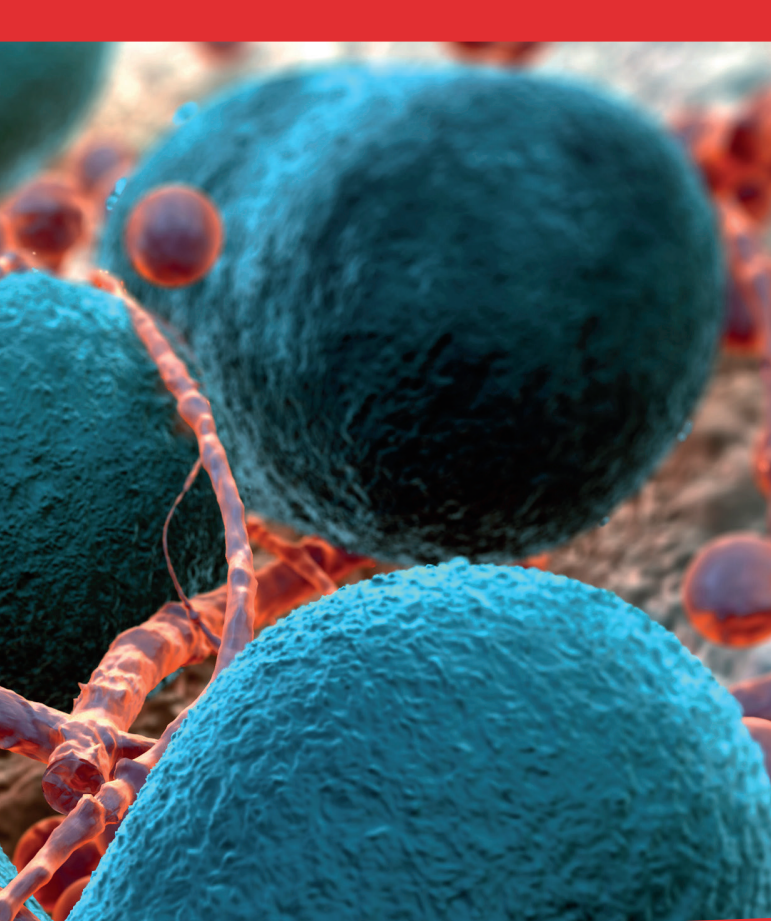
fuori dei confini disciplinari convenzionali. "Come parte del nostro impegno, ci assicuriamo che i nostri studenti di Master e di Dottorato siano esposti a diverse discipline, in modo da essere preparati e qualificati per portare avanti il nostro approccio nelle future scoperte scientifiche", afferma Christoph. "Il nostro consorzio offre borse di dottorato che consentono agli studenti di scegliere tra laboratori di biologia, clinica e ingegneria durante il primo anno. In questo modo, gli studenti lavorano attraverso almeno due discipline, acquisendo competenze in un ambiente veramente interdisciplinare".

La resistenza antimicrobica rappresenterà una sfida continua, e Christoph e il suo team NCCR AntiResist stanno facendo tutto il possibile per garantire che gli scienziati e i ricercatori - sia oggi che in futuro - siano pronti ad affrontarla con determinazione.

Percorso dalla scuola alla biologia delle infezioni e alla ricerca sugli antibiotici

- I ricercatori del NCCR AntiResist operano in diversi ambiti, tra cui quello clinico, biologico e ingegneristico, coprendo così una vasta gamma di background accademici. Oltre alla biologia, sono rilevanti anche discipline come la chimica, l'informatica e l'ingegneria. Consultando le pagine "People" sul sito web di AntiResist (www.nccr-antiresist.ch/en), è possibile esaminare i dettagli dei CV dei principali ricercatori del team e apprezzare la varietà di qualifiche e competenze all'interno del consorzio.
- "Presso il Biozentrum di Basilea, organizziamo regolarmente conferenze pubbliche chiamate 'Einblicke', aperte a chiunque desideri partecipare", spiega Christoph. Il calendario degli eventi ricomincia ogni settembre: www.biozentrum.unibas.ch/events/biozentrum-einblicke
- Il team NCCR AntiResist sottolinea che la ricerca in questo settore attraversa i confini nazionali e disciplinari. Christoph suggerisce: "Sii proattivo e comincia a fare ricerche online per scoprire quali progetti sono in corso nel tuo Paese. Cerca termini come 'microbiologia', 'biologia delle infezioni', 'sviluppo di farmaci', 'ricerca sugli antibiotici' e 'resistenza agli antibiotici'. Troverai una vasta gamma di risorse da esplorare".
- Per accedere a contenuti scientifici più avanzati, Christoph consiglia di utilizzare Google Scholar (scholar.google.com), effettuando ricerche con parole chiave come 'AMR' o 'ricerca sugli antibiotici'.
- "La ReACT toolbox (www.reactgroup.org/toolbox) è un'ottima risorsa per conoscere la resistenza agli antibiotici, le ultime scoperte scientifiche e le iniziative di sensibilizzazione", aggiunge Christoph.

Un'immagine migliorata del batterio *E. coli*



Esplora le carriere nella biologia delle infezioni e nella ricerca sugli antibiotici

- I dottorandi che lavorano con Christoph provengono da una vasta gamma di background, che va dalla medicina alla scienza dei dati, dall'ingegneria alla biochimica e alla microbiologia. Questo evidenzia la diversità delle discipline e dei percorsi di carriera legati alla ricerca sulle infezioni. Per conoscere meglio i vari percorsi seguiti dai dottorandi prima di entrare a far parte del NCCR AntiResist, visita il sito web del progetto: www.nccr-antiresist.ch/en
- Nel Regno Unito, Prospects fornisce informazioni su una serie di carriere che potrebbero vederti svolgere un ruolo nella ricerca sulle infezioni. Ad esempio, nella scienza dei dati (www.prospects.ac.uk/job-profiles/data-scientist), nella biochimica (www.prospects.ac.uk/job-profiles/clinical-scientist-biochemistry), nella microbiologia (www.prospects.ac.uk/job-profiles/microbiologist) e nella medicina (www.prospects.ac.uk/careers-advice/what-can-i-do-with-mydegree/medicine).
- Leggi come altri ricercatori - provenienti da diversi settori - stanno studiando la resistenza agli antibiotici e i percorsi di carriera che hanno intrapreso in altri articoli di Futurum. Ad esempio, dal punto di vista di un microbiologo (futurumcareers.com/how-can-we-discover-new-antibiotics), di un ingegnere chimico (futurumcareers.com/the-need-for-antimicrobial-peptides-in-a-world-of-antibiotic-resistance) e di antropologi medici (futurumcareers.com/how-poverty-contributesto-antimicrobial-resistance).
- L'American Society for Microbiology ospita un podcast chiamato "Editors in Conversation", che mette in luce diversi percorsi di carriera nella ricerca antimicrobica: asm.org/Podcasts/Editors-in-Conversation/Episodes/Research-Careers-in-Antimicrobial-Resistance-EIC-5



Incontra Christoph

Sono cresciuto in una fattoria e sono sempre stato affascinato dalla natura in tutte le sue manifestazioni, desideroso di esplorarne i misteri. Durante l'ultimo anno di scuola, ho fatto visita a Dietrich von Holst, un lontano parente che, all'epoca, era professore di fisiologia animale presso l'Università di Bayreuth in Germania. I suoi studi fisiologici e comportamentali sullo stress nei topuiai (toporagni degli alberi) mi hanno affascinato e ispirato ad intraprendere il percorso accademico per diventare scienziato e ricercatore.

La casualità ha giocato un ruolo significativo nel plasmare la mia carriera, ma sono anche grato per la guida e il sostegno dei mentori che mi hanno fornito la libertà necessaria per crescere come scienziato indipendente. La loro guida è stata determinante per aiutarmi a navigare il percorso accademico e a progredire nei ranghi.

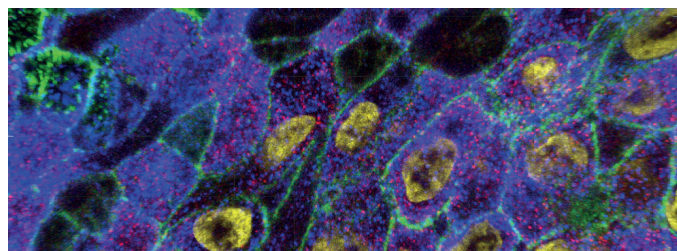
Ci sono stati momenti "eureka" in ogni fase della mia carriera accademica. Ad esempio, come giovane ricercatore postdoc presso l'Institut Pasteur, ho scoperto che l'infezione delle cellule umane da parte del patogeno batterico *Shigella* innesca l'attività di una proteina coinvolta nel cancro (un cosiddetto proto-oncogene). Come accade nella carriera di ogni scienziato, questi momenti sono pochi e molto distanti tra loro, ma quando si verificano, stimolano il progresso della ricerca.

Il mio successo come scienziato e nel superare gli ostacoli deriva dalla mia curiosità, perseveranza, entusiasmo per la ricerca, indipendenza e disponibilità a collaborare.

Sono particolarmente orgoglioso di diversi aspetti della mia carriera. In primo luogo, sono orgoglioso di essere stato, insieme al mio team di ricerca, pioniere nel campo degli studi molecolari sull'agente patogeno emergente *Bartonella*, che hanno portato a una comprensione dettagliata del processo molecolare dell'infezione e hanno offerto obiettivi interessanti per il trattamento e la prevenzione. In secondo luogo, un numero considerevole di scienziati formati nel mio laboratorio sono oggi leader nella ricerca accademica e nell'industria. In terzo luogo, con il sostegno dei miei colleghi e del Fondo Nazionale Svizzero per la ricerca scientifica, abbiamo lanciato il progetto NCCR AntiResist, che potrebbe cambiare in modo significativo il modo in cui scopriremo e svilupperemo gli agenti antimicrobici in futuro.

Il principale consiglio di Christoph:

Fai ciò che più ti piace e fallo con piena dedizione.



Un'immagine di *Pseudomonas aeruginosa* catturata in uno dei laboratori di ricerca di AntiResist.