

focus: nuovi antibiotici

Metallo- antibiotici: una nuova età dell'oro?

Alessia Fallocco

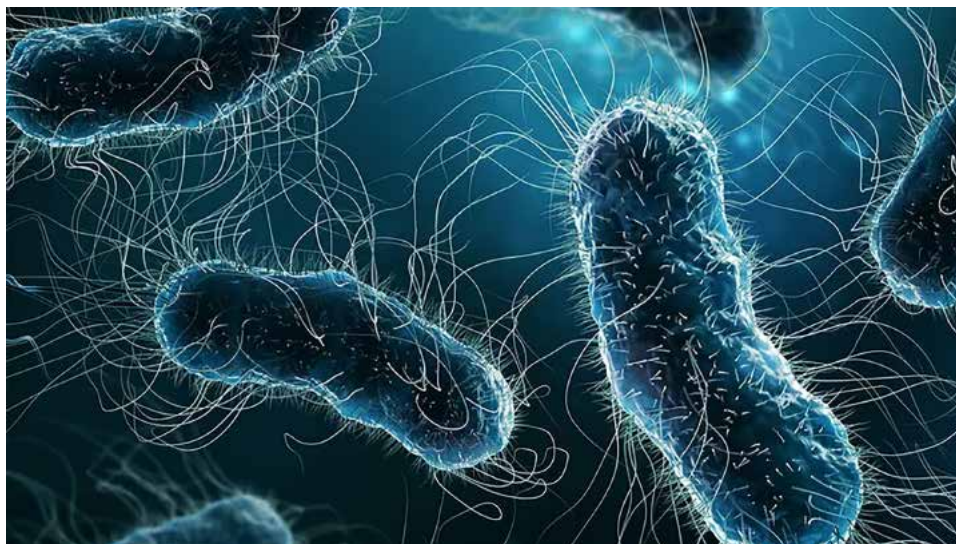
Campioni di mitridatismo, i batteri antibiotico-resistenti costituiscono la seconda causa di morte per le persone in tutto il mondo, complici l'abuso di sostanze antibiotiche per la cura personale e l'allevamento intensivo e i cambiamenti climatici. Possibili soluzioni sono state oggetto di attenzione presso l'annuale *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* dove la dottoressa Sara M. Soto Gonzalez del Barcelona Institute of Global Health ha presentato una ricerca di grande interesse. 19 composti contenenti complessi chimici a base d'oro, già impiegati nelle cure antitumorali, hanno rivelato una straordinaria capacità antibatterica verso la quale sarebbe difficile sviluppare una resistenza.

Non è facile vivere con la paura di poter essere avvelenato in un qualunque momento e lui questo lo sa bene. Ha cercato per lungo tempo una soluzione che gli consentisse di scrollarsi di dosso questa paura, divenuta ossessione, di poter cadere preda del veleno da un momento all'altro. Ci è riuscito alla fine, sfruttando null'altro che le leggi naturali. Assumendo ora piccole ora grandi quantità di sostanze per lui tossiche, se ne è assuefatto, rendendosi immune.

No. Non sto parlando di Mitridate, il leggendario re del Ponto. Sto parlando di *Escherichia Coli*. Sto parlando di *Pseudomonas Aeruginosa* e *Acinetobacter Baumannii*, batteri divenuti resistenti al trattamento antibiotico che costituiscono una grave minaccia per la salute pubblica e il sistema sanitario globale.

A causa del sovraconsumo di antibiotici questi batteri e molti altri, hanno sviluppato una straordinaria quanto pericolosa resistenza agli antimicrobici, tornando ad essere la seconda principale causa di morte per persone di tutto il mondo. Veri campioni di mitridatismo contro il quale l'uomo si trova (nuovamente) a ingaggiar battaglia. E chissà che anche per loro, come fu per il re del Ponto, la morte non arrivi per spada, o meglio, per lega metallica.

Le grandi scoperte scientifiche sono spesso frutto di lunghi studi. Altre volte, invece, accadono per caso. È il caso di penicillina, scoperta da Alexander Fleming nel 1928, divenuta un potente strumento contro la lotta ai microbi,



da sempre principale causa di morte tra gli esseri umani. È grazie a penicillina se questo buon soldato tornerà a casa.

Thanks to **PENICILLIN**
... He Will Come Home!

FROM ORDINARY MOLD -
The Greatest Healing Agent of this War!

On the quiet, green moldy mold that grows on the laboratory glass the mysterious substance was discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. It is the most powerful medicine ever developed for the treatment of bacterial infections. It is now known that it can save a soldier's life who is wounded in battle.

When the thousands of men who have returned to their homes in a happy state of mind, they will say that it was the discovery of penicillin that saved their lives. That was the work of penicillin.

Every day, penicillin is performing some remarkable act of healing on men for breakfast. Thousands of men will never know who otherwise would not have had a chance. There will never be a day when this medicine is not available for soldiers.

... to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially devised methods of mass production, it can be produced in large quantities and other forms dispensed by the government to make penicillin, it is available in ever-increasing quantities in progressively lower costs.

Learn in "THE BOSTON HERALD" section for further details. Twelve pages, C. S. K. for your paper for free and useful.

SCHENLEY LABORATORIES, INC.
Manufacturers of **PENICILLIN-Schenley**

Proprio con lo scoppio della Seconda Guerra Mondiale questa particolare classe di antibiotici iniziò ad essere prodotta in grandi quantità. Crebbero enormemente la ricerca e l'uso di nuove sostanze, tanto da poter definire gli anni '40 del secolo scorso una vera età dell'oro per gli antibiotici. Se ne scoprirono di nuovi e diversi, curando malattie infettive che in precedenza erano mortali, permettendo lo sviluppo di interventi chirurgici, trapianti e trattamenti oncologici. L'utilizzo degli antibiotici ha costituito il più significativo passo in avanti della medicina del XX secolo. E poi?

E poi è finita.

Felici di avere finalmente tra le mani uno strumento efficace contro la storica e spossante guerra ai microbi ne abbiamo fatto uso sfrenato. Un abuso che, ahimè, ha messo a rischio l'efficacia di molti di loro. Molti batteri hanno sviluppato quella che siamo soliti indicare come antibiotico-resistenza, la capacità di resistere agli antibiotici in grado di eliminarli.

E così, nonostante i miglioramenti evidenti apportati dagli antibiotici alla salute umana dagli anni 40 in poi, le infezioni batteriche sono tornate ad essere la seconda causa di decesso tra persone di tutto il mondo.

La diffusione di microbi antibiotico-resistenti è uno dei maggiori problemi sul piano della salute pubblica che la contemporaneità sta affrontando. Infezioni da batteri antibiotico resistenti uccidono ogni anno 700.000 persone in tutto il mondo. Stime che, purtroppo, sono destinate a crescere: se non si prenderanno misure adeguate i decessi per infezione batterica potrebbero sfiorare i 10.000.000 l'anno, superando persino le morti per cancro. Un sorpasso che in realtà sta già avvenendo. Il report dell'Antimicrobiale Resistence Collaborators (2022) registra ben 4,9 milioni di decessi per infezione batterica tra gli statunitensi nel solo 2019.

È dal 1968, anno della scoperta delle cefalosporine, che non si sviluppano nuovi antibiotici nel senso vero del termine. A causa dell'onerosità dei metodi tradizionali di produzione degli antibiotici



e la gran quantità di tempo richiesta dal processo, le case farmaceutiche non investono e i ricercatori tendono piuttosto ad elaborare “nuove molecole” a partire da quelle già esistenti. Insomma, per citare Manzoni, “portare a nuova vita fatti ed eroi del passato”. Una strategia efficace solo a metà. I batteri, memori della lotta alla molecola madre, sviluppano presto una resistenza al “nuovo antibiotico” annullandone l’efficacia. Veri campioni di mitridatismo. Eppure, non tutto è perduto.

Proprio come Mitridate, anche i batteri conosceranno la morte. E come lui, lo faranno a causa di un metallo. C’è speranza per la lotta all’antibiotico resistenza. Una speranza data da un complesso chimico conosciuto, un eroe del passato, a cui i ricercatori, e alcuni in particolare, hanno dato nuova vita scoprendone le proprietà antimicrobiche sconosciute.

Sto parlando dei complessi chimici oro (I) e oro (III) la cui efficacia antireumatica e antitumorale era già nota, ma di cui recentemente è stata scoperta anche una inattesa efficacia antibatterica (Cassetta et al. 2014).

Nelle tabelle sotto riportate è possibile osservare questa efficacia. In particolare, si evidenziano le diverse concentrazioni in microgrammi per millilitro per cui ciascun composto contenente complesso chimico oro (I) e oro (III) risulta ben attivo contro specifici batteri.

Lo studio è merito della dott.ssa Sara M. Soto Gonzalez del Barcelona Institute for Global Health, la quale ha testato l’efficacia di ben 19 composti contenenti i due complessi chimici a base d’oro su diversi batteri multi-resistenti. 19 nuovi potenziali antibiotici a base metallica. I risultati discussi all’annuale European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases a Co-

Gold complexes

Table 1. Antibacterial activity (MIC) of the gold(I) complexes.

Compound	MIC ($\mu\text{g/mL}$)								Ref.
	Gram-positive					Gram-negative			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>B. cereus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
Auranofin	0.125-0.25	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	31.25	>250	Cassetta et al., 2014
2	0.12	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	15.63	>250	Novelli et al., 1999
3	0.12-0.24	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	7.81-15.63	>250	Novelli et al., 1999
4	7.9	n.r.	15.7	n.r.	n.r.	n.r.	>1000	>1000	Nomiya et al., 2000
5	125	n.r.	125	n.r.	n.r.	n.r.	>1000	>1000	Nomiya et al., 2000
6	3	3	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	>60	n.r.	Fillat et al., 2011
7	3	3	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	18	n.r.	Fillat et al., 2011
8	1 ^a	n.r.	n.r.	1 ^a	n.r.	n.r.	100 ^a	n.r.	Elie et al., 2009
9	10 ^b	n.r.	n.r.	10 ^a	n.r.	n.r.	100 ^a	n.r.	Elie et al., 2009
10	10	n.r.	n.r.	1	n.r.	n.r.	10	n.r.	Frik et al., 2012
11	10	n.r.	n.r.	10	n.r.	n.r.	10	n.r.	Frik et al., 2012
12	<6.25	n.r.	<6.25	n.r.	n.r.	n.r.	100	100	Barreiro et al., 2012
13	3.12	3.12	n.r.	n.r.	6.25	n.r.	n.r.	3.12	Özdemir et al., 2004
14	n.r.	n.r.	6.69	n.r.	n.r.	n.r.	>1000	>1000	Ray et al., 2007
15	0.24	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	1.18	n.r.	n.r.	Schmidt et al., 2017
16	3.51	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	1.75	Samanta et al. 2013

Table 3. Antibacterial activity (MIC) of the gold(III) complexes.

Compound	MIC ($\mu\text{g/mL}$)								Ref.
	Gram-positive				Gram-negative				
	<i>S. aureus</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	
17	1-2.5	1-2.5	n.r.	10-25	n.r.	10-25	10-25	n.r.	Parish 1999
18	0.25-1	1-2.5	n.r.	n.r.	n.r.	2.5-10	50-100	n.r.	Parish et al., 1996
19	n.r.	n.r.	10*	n.r.	n.r.	4*	4*	n.r.	Dinger et al., 1998
20	n.r.	n.r.	12*	n.r.	n.r.	8*	8*	n.r.	Dinger et al., 1998
21	3.13	1.56	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	Pintus et al., 2017
22	10.14	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	>100	n.r.	n.r.	Fontinha et al., 2020
23	1.36-2.72	n.r.	2.72-5.44	n.r.	11-25	25-50	n.r.	n.r.	Chakraborty et al., 2021
24	3.12-6.25	n.r.	3.12-6.25	n.r.	>50	>50	n.r.	n.r.	Chakraborty et al., 2021
25	0.38	n.r.	n.r.	8.9	0.57	18.8	40.6	4.0	Büssing et al., 2021
26	1.18	n.r.	n.r.	49.2	6.2	>16	40.1	9.2	Büssing et al., 2021
27	1.32	n.r.	n.r.	36.7	3.1	27.5	>16	9.2	Büssing et al., 2021
28	0.04-0.37	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	5.9-11.8	11.8	0.74	Soto et al., 2019

n.r., Not reported; * Minimum concentration to create a clearing zone of 0.5 cm: 1, 10, 100.

penaghen lo scorso aprile sono stati sorprendenti e fanno sperare.

Nello specifico è stata analizzata l'azione di 19 diversi composti a base d'oro su otto classi di batteri multi-resistenti: MRSA, *Staphylococcus Epidermis*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Stenotrophomonas Maltophilia*, *Acinetobacter Baumannii* e *Escherichia Coli*. Quattro di questi compaiono sulla lista dei patogeni antibioticoresistenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, giudicati tra i più pericolosi per la salute umana.

Dai risultati è emersa l'efficacia di tutti i composti contro almeno uno dei batteri presi in considerazione, mentre ben 16 su 19 sono stati in grado di agire contro MRSA e *Staphylococcus Epidermis*, tra le maggiori cause di infezione ospedaliera.

Non solo. Gli antibiotici a base d'oro sembrerebbero in grado di prevenire la formazione di resistenza antimicrobica grazie ad una speciale azione multimodale con la quale intervengono sui batteri bersaglio.

“Per quanto ne sappiamo” spiega la dottoressa Gonzalez nell'intervista qui di seguito pubblicata “l'azione dei nuovi antibiotici coinvolge la membrana esterna delle cellule batteriche e in parti-

colare il peptidoglicano e l'enzima Tioredossina riduttasi”. Il primo è un polimero costituito da zuccheri che riveste la parete cellulare dei batteri conferendo stabilità alla struttura. La seconda è una proteina antiossidante a cui è associato un enzima rigenerante, la Tioredossina riduttasi 1. Proprio questo enzima è prodotto in gran quantità dalle cellule tumorali per far fronte ai farmaci antitumorali. Farmaci nella cui composizione figurano sia il complesso chimico oro (I) sia il complesso chimico oro (III). “Gli antibiotici a base d'oro danneggiano la membrana esterna, lasciandosi assorbire dal batterio. A questo punto il complesso chimico a base d'oro altera il metabolismo della cellula batterica, inibendo anche la Tioredossina riduttasi”. E nessun batterio può sviluppare resistenza contro un farmaco che inibisce la matrice della resistenza stessa!

Tremate allora, batteri multi-resistenti. Gli studi della dottoressa Soto Gonzalez aprono la strada per nuove possibilità di cura contro quella che è, oggi, la seconda causa di morte al mondo. E l'Italia è forse uno dei paesi più colpiti in tutto il continente europeo. Secondo l'organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE),

la proporzione di infezioni antibiotico-resistenti nel nostro paese è di molto superiore alla media degli altri Paesi OCSE, che si attesta al 17%. Nel 2021 ben 138 laboratori distribuiti in 20 Regioni e sotto la direzione dell'Istituto Superiore di Sanità hanno rilevato che le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per gli 8 patogeni sotto sorveglianza sono elevate. Sotto accusa l'uso e abuso di antibiotici. Secondo il Rapporto nazionale 2021, l'uso degli antibiotici in Italia è stato pari a 17,1 dosi ogni mille abitanti. Consumi ben superiori a quelli di molti paesi seppur in riduzione del 3,3% rispetto al 2020.

Sfortunatamente, promettenti risultati in vitro non sempre hanno gli stessi effetti positivi in vivo e dunque, a dispetto di ogni sforzo, gli scienziati stanno ancora lavorando su una terapia antibatterica basata su antimicrobici a base d'oro. Una tra le ragioni fondamentali è la particolare composizione chimica dei complessi chimici a base d'oro. “Dobbiamo innanzitutto capire di più sulla possibile tossicità dei metallo-antibiotici” spiega la dottoressa Gonzalez. “In base alle nostre conoscenze attuali, questa potrebbe essere superata grazie all'incapsulamento del complesso chimico nelle ciclodestrine, ma ulteriori studi devono essere portati avanti”.

Si tratta di studi di fondamentale importanza per tutte quelle politiche sanitarie che vogliono dirsi davvero avvedute, ma che non esauriscono la soluzione al problema della minaccia batterica. Ciò significa che gli antibiotici a base d'oro sono utili alleati contro i nostri più vecchi nemici. Ma cosa fare contro i nuovi?

Il cambiamento climatico, la gestione delle risorse idriche e tante altre azioni sono direttamente responsabili della maggior diffusione di batteri nell'ambiente. “Nelle acque reflue” conferma Soto Gonzalez “troviamo traccia di batteri resistenti ma anche di antibiotici. È importante non riversare nelle acque scarti farmaceutici, chimici o antibiotici di ogni genere ed evitare accuratamente l'uso spropositato non solo da parte dell'uomo ma anche da parte dell'allevamento industriale”.

Il progresso medico a cui la dottoressa Gonzalez e il suo team stanno dando un gran contributo, non esaurisce dunque il discorso. La lotta contro i microbi è una questione di salute pubblica e dunque punto di convergenza di ricerca medica e responsabilità sociale. L'invito è che gli investimenti nella ricerca vadano di pari passo con una politica di sensibilizzazione e responsabilizzazione della cittadinanza in modo da ottenere il coinvolgimento di tutte le componenti sociali in quella che è la storica lotta contro i microbi.

Ricercatori e cittadini tutti, unitevi! Si prospetta l'inizio di una nuova età dell'oro! ●

Bibliografia

Antimicrobial Resistance Collaborators, *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*, Lancet 20, 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

Cassetta MI, Marzo T, Fallani S, Novelli A, Messori L, (2014). *Drug repositioning: Auranofin as a prospective antimicrobial agent for the treatment of severe Staphylococcal infections*, Biometals 27:787-91, 2014, doi.org/10.1007/s10534-014-9743-6.

Ratia C, Cepas V, Soengas R, Navarro Y, Velasco-de-Andrés M, Iglesias MJ, Lozano F, López-Ortiz F, Soto SM, *A novel antibacterial candidate against drug-resistant bacteria* (2022).

