

25. Agosto

Anche i farmaci che non sono antibiotici possono “uccidere” i batteri: tre studentesse hanno scoperto come

Meravigliarsi di tutto è il primo passo della ragione verso la scoperta.

Louis Pasteur

*La vera cosa importante nella scienza non è tanto scoprire nuovi fatti,
ma piuttosto nuovi modi di pensarli.*

William Henry Bragg

Il microbiota intestinale può metabolizzare una serie di farmaci in entità inaspettate e talvolta dannose. Numerosi farmaci hanno anche effetti antimicrobici indesiderati anche se non sono destinati all'uso come antibiotici.

In particolare l'attività antibatterica di farmaci non antibiotici come gli agenti psicotropi, che Potrebbero selezionare una resistenza agli antibiotici involontaria.

Il team composto da tre specializzande **Mariana Noto Guillen, Carmen Li, e Brittany Rosener** del **Department of Systems Biology, University of Massachusetts Medical School, Worcester** coordinato da **Amir Mitchell**



nel report :

Noto Guillen M, Li C, Rosener B, Mitchell A.

**Antibacterial activity of nonantibiotics
is orthogonal to standard antibiotics.**

Science. 2024 Apr 5;384(6691):93-100.

hanno esaminato una serie di farmaci per l'attività antimicrobica in una libreria di *Escherichia coli* con codice a barre con delezioni di singoli geni. La modalità di azione degli antibiotici è stata raggruppata in base ai meccanismi attesi in questa analisi, ma i non antibiotici tendevano a prendere di mira percorsi batterici divergenti. L'analisi di rete degli autori non solo ha identificato la fonte degli effetti collaterali con la somministrazione a lungo termine di alcuni farmaci, ma ha anche rivelato la possibilità di identificare bersagli imprevisi per nuovi antibiotici, compreso un fattore di inizio della traduzione batterica. Inoltre, l'esame dei sistemi di efflusso ha mostrato

come alcuni agenti non antibiotici, come gli agenti psicotropi, potrebbero selezionare una resistenza agli antibiotici involontaria.

Quello che mi ha affascinato di questo lavoro è il racconto delle procedure e dei risultati raccontati dalle autrici al magazine



Ecco il racconto di **Marianna Noto Guillen**:

*Quando il mio team e io abbiamo scoperto l'ampia **attività antibatterica dei farmaci non antibiotici**, siamo rimasti affascinati dalla sfida che ciò comportava: capire in che modo questi farmaci uccidono i batteri.*

*Per rispondere a questa domanda, ho utilizzato una tecnica di **screening genetico** sviluppata di recente dai miei colleghi per studiare come i farmaci antitumorali colpiscono i batteri. Questo metodo identifica quali geni e processi cellulari specifici cambiano quando i batteri mutano.*

Monitorare come questi cambiamenti influenzano la sopravvivenza dei batteri ci ha consentito di dedurre i meccanismi utilizzati da questi farmaci per uccidere i batteri.

*Abbiamo raccolto e analizzato quasi **2 milioni di casi di tossicità tra 200 farmaci e migliaia di batteri mutanti**. Utilizzando un **algoritmo di apprendimento automatico** che abbiamo sviluppato per dedurre somiglianze tra farmaci diversi, abbiamo raggruppato i farmaci insieme in una rete in base al modo in cui hanno influenzato i batteri mutanti. Le mappe mostravano chiaramente che gli antibiotici noti erano strettamente raggruppati insieme in base alle loro classi note di meccanismi di uccisione.*

Ad esempio, tutti gli antibiotici che prendono di mira la parete cellulare, lo spesso strato protettivo che circonda le cellule batteriche, erano raggruppati insieme e ben separati dagli antibiotici che interferiscono con la replicazione del DNA dei batteri.

*Curiosamente, quando abbiamo aggiunto farmaci non antibiotici alla nostra analisi, hanno formato **hub separati** dagli antibiotici.*

*Ciò indicava chiaramente **che i farmaci non antibiotici e antibiotici hanno modi diversi di uccidere le cellule batteriche**. Mentre questi raggruppamenti non rivelano in che modo ogni farmaco uccide specificamente gli antibiotici, mostrano che quelli raggruppati insieme probabilmente funzionano in modi simili.*

*L'ultimo pezzo del puzzle, ovvero se potessimo trovare nuovi bersagli farmacologici nei batteri per ucciderli, è venuto dalla ricerca della mia collega **Carmen Li**. Ha coltivato centinaia di generazioni di batteri che sono stati esposti a diversi farmaci non antibiotici normalmente prescritti per trattare ansia, infezioni parassitarie e cancro.*

*Il sequenziamento dei genomi dei batteri che si sono evoluti e adattati alla presenza di questi farmaci ci ha permesso di individuare la proteina batterica specifica che il **triclabendazolo**, un **farmaco usato per trattare le infezioni parassitarie**, prende di mira per uccidere i batteri.*

È importante notare che gli antibiotici attuali in genere non prendono di mira questa proteina. Inoltre, abbiamo scoperto che altri due non antibiotici che utilizzavano un meccanismo simile al triclabendazolo hanno come bersaglio la stessa proteina.

*Ciò ha dimostrato la potenza delle **nostre mappe di similarità** dei farmaci nell'identificare farmaci con meccanismi di uccisione simili, anche quando quel meccanismo era ancora sconosciuto.*



Questo brillante e geniale metodo inventato apre molteplici opportunità ai ricercatori per studiare come i farmaci non antibiotici funzionano in modo diverso dagli antibiotici standard.

In particolare questo metodo di mappatura ha anche il potenziale per affrontare un *collo di bottiglia critico* nello sviluppo di antibiotici.

La ricerca di nuovi antibiotici di solito comporta l'impiego di notevoli risorse per lo screening di migliaia di sostanze chimiche che uccidono i batteri e per capire come funzionano. La maggior parte di queste sostanze chimiche si rivela simile agli antibiotici esistenti e vengono scartate.

Combinare lo screening genetico con l'apprendimento automatico può aiutare a scoprire **l'ago chimico nel pagliaio** che può uccidere i batteri in modi che i ricercatori non hanno mai usato prima.

Ci sono diversi modi per uccidere i batteri che non abbiamo ancora sfruttato e ci sono ancora strade che possiamo prendere per combattere la minaccia delle infezioni batteriche e della resistenza agli antibiotici.

L'unico modo di scoprire i limiti del possibile è di oltrepassarli e finire nell'impossibile.
(Arthur C. Clarke)