

**Infezioni.** Una barriera impenetrabile a farmaci. Che si forma su pacemaker protesi, presidi ortopedici. Un materiale misterioso fatto di batteri e funghi. Invincibile. Ma nuovi studi indicano la strada per disgregarlo. E a Milano nasce un centro specializzato

# Quel biofilm ha i superpoteri

IL CASO

## Ma cos'hai in bocca?

C'è un biofilm con il quale tutti combattiamo quotidianamente: la placca dei denti, che è resa ancora più forte dall'inclusione dei minerali liberati dallo smalto. A lei si devono le carie e diverse patologie orali che possono portare alla caduta dei denti, ma anche a infezioni che, partendo dalla bocca, diventano sistemiche e colpiscono vari organi, cuore in primis. Ora, però, un gruppo di dentisti dell'università della Pennsylvania ha scoperto che c'è un enzima essenziale al mantenimento del biofilm, chiamato GftB, perché permette ai due principali germi presenti, la *Candida albicans* (fungo che lo sintetizza) e lo *Streptococcus mutans* (batterio di interagire e dare vita al biofilm stesso; se GftB non funziona, quest'ultimo non si forma).

Per ora la variante di *Candida* senza GftB, di cui ha dato conto *PLoS Pathogens*, è stata ottenuta modificando geneticamente il micete, ma presto ci potrebbero essere sostanze specifiche anti GftB. Quando il dente è perso, poi, c'è bisogno di un impianto, che a sua volta può essere colonizzato da batteri e diventare sede di biofilm. I dentisti dell'università belga di Lovanio hanno invece inventato un piccolo serbatoio che contiene clorexidina, il disinfettante più usato in odontoiatria, da inserire nell'impianto stesso, in modo che rilasci la sostanza per alcuni giorni, tenendo tutto sterile.

Come riferito su *European Cells and Materials*, i test negli animali hanno dimostrato che in quelle condizioni il biofilm non si forma, e le infezioni sono quasi inesistenti.

AGNESE CODIGNOLA

**U**N SUPERMATERIALE dotato di superpoteri. Di più: una sorta di comunità che si comporta secondo regole proprie, che nulla hanno a che vedere con quelle che disciplinano la vita dei suoi componenti fondamentali, i batteri e i funghi. E che si forma nelle infezioni più insidiose, quelle che si sviluppano sulle protesi e sui biomateriali inseriti nel corpo umano, e quindi anche su viti, perni, impianti dentari, valvole cardiache, pacemaker, protesi mammarie e così via. Stiamo parlando del biofilm, una specie di mucillagine all'apparenza semplice, perché composta solo da zuccheri e proteine, ma in realtà così misteriosa da essere ancora oggi un rompicapo per i biologi: è la sostanza liquida più impermeabile mai scoperta o sintetizzata e nessuno sa in virtù di cosa. Il fatto è che dove c'è il biofilm, nulla passa, tantomeno gli antibiotici. Fino a oggi l'unica soluzione possibile è stata quella di raschiarlo meccanicamente. Ma almeno un tallone d'Achille sembra averlo: la sua struttura molecolare ha dei legami di due atomi di zolfo che possono essere sciolti, causando la disgregazione del materiale.

Moltissimo, tuttavia, resta da capire, e anche per questo due tra i massimi esperti internazionali di biofilm, Luca Romanò, responsabile della Chirurgia ricostruttiva e delle infezioni dell'Istituto Galeazzi e Lorenzo Drago, docente di Microbiologia dell'università di Milano, hanno appena inaugurato il Milano Biofilm Center, un laboratorio specializzato per studiare meglio la materia anche in collaborazione con aziende e start up

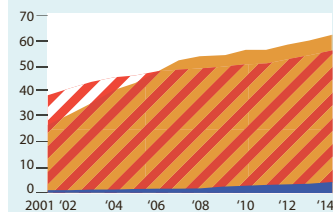
### SEMPRE PIÙ PROTESI

Andamento degli interventi in elezione (non urgenti) 2001-2014

LEGGENDA Sostituzioni totali di:

■ Anca ■ Ginocchio ■ Spalla

IN MILLE INTERVENTI



### COS'È E COME SI FORMA

I biofilm sono aggregati di microrganismi che formano sottili pellicole aderenti alle superfici

**1** I batteri si depositano su una superficie e cominciano a moltiplicarsi

**2** Se si raggiunge un numero critico di batteri avviene un cambio nella loro regolazione genetica che li fa riorganizzare nello spazio

**3** I batteri producono "pili", fibre extracellulari, che si legano alla superficie e uniscono i batteri tra di loro

I pili servono anche ad aggiustare la disposizione all'interno della colonia

**4** I batteri secernono una sostanza viscosa che cementa la struttura, formando una matrice che li protegge dall'esterno: il biofilm

### QUANTE SI INFETTANO

**1,5-2%** è la percentuale stimata di infezioni alle protesi

**2600** casi all'anno in Italia

del settore. Spiega Romanò: «Il biofilm si forma quando si trovano insieme alcuni batteri, anche di specie diverse, oppure batteri e funghi. Una volta trovata una superficie su cui aderire, i microrganismi rilasciano una serie di segnali chimici ed elettrici che ne richiamano altri, e questo induce la formazione di filamenti (i pili) che costituiscono una prima struttura tridimensionale. Quest'ultima via via si riempie di zuccheri e proteine, fino a diventare una massa compatta che permette alle colonie di crescere indisturbate. Solo quando le dimensioni sono troppo estese si può avere la perdita di elasticità e la rottura del biofilm che però, a quel punto, lascia uscire batte-

ri e funghi resi forti dalla permanenza nella colonia, e spesso molto aggressivi».

Il biofilm è dunque prima di tutto una casa comoda e sicura per i germi, un rifugio che si forma subito, poche decine di minuti dopo che il campo è contaminato, e impiega un tempo variabile per raggiungere la maturità, a volte di anni (ma anche di poche ore). E questo spiega perché sia sempre presente nelle infezioni croniche e perché quelle infezioni (si pensi, per esempio, a quelle che interessano l'apparato urinario, o respiratorio) siano di fatto intrattabili con gli anti-

Elettrodi cerebrali per il Parkinson e altre malattie

DOVE COLPISCE

Protesi mammarie

CUORE

Sensori e micropompe per il diabete

Colonia di batteri

Pilo

Protesi per arti

Viti utilizzate in ortopedia

**MADE IN ITALY**

# L'antibiotico che viene da Bolgheri

**S**ICHAMA Pum, da pseudo-uridimicina, è tutta italiana, e potrebbe riuscire laddove molti, negli ultimi anni, hanno fallito o quantomeno deluso: essere il capostipite di una nuova categoria di antibiotici, ovvero un'arma finalmente diversa da quelle, assai spuntate, oggi disponibili. E al tempo stesso rinvigorire una tradizione - quella della nostra ricerca sugli antimicrobici - che sembra perduta per sempre.

«La Pum - spiega Stefano Donadio, coordinatore dello studio pubblicato su *Cell* in cui se ne descrivono le proprietà in vitro e nei modelli animali, nonché Ceo di Naicons, l'azienda che ha caratterizzato la molecola - è il primo antibatterico a bloccare un enzima cruciale per la riproduzione e quindi la

vita dei microrganismi, la Rna polimerasi, in un punto che finora non era mai diventato bersaglio di farmaci. E a farlo in modo tale da non bloccare la formazione dell'Rna dell'ospite ma solo di quello batterico».

**È il capostipite di una nuova classe. Contro i batteri resistenti**

Come accaduto molte volte, dalla penicillina in poi, anche la Pum arriva dall'ambiente naturale, e non da una terra qualsiasi. «La sostanza - racconta Donadio - è sintetizzata da una classe di batteri molto diffusa e nota per essere ottima produttrice di antimicrobici, quella degli actinomiceti, e nello specifico un ceppo isolato da un campione di terra prelevato nel

1991 sotto i famosi cipressi della strada che collega Bolgheri a San Guido descritti da Carducci».

L'origine è dunque italiana, così come italiana è la storia che porta da Lepetit a Naicons, che il chimico ricorda: «Nel 2006, insieme ad alcuni colleghi, abbiamo rilevato la Biosearch, azienda da poco comprata da Pfizer, che a sua volta derivava dalla Lepetit. Biosearch portava in dote circa 45.000 attinomiceti sui quali abbiamo iniziato a lavorare, tra cui la Pum». A quel punto, spiega Donadio, si sono fatti aiutare dall'università di Milano, dal gruppo di Gianni Dehò, e dalla Rutgers University in New Jersey, per descriverne l'esatto meccanismo d'azione e condurre alcuni test, confortati anche dal fatto che essa agisce esattamente come alcuni dei più potenti antivirali introdotti negli ultimi anni, e cioè quelli della terapia contro l'Hiv e gli antiepatite C, tutti inibitori della Rna polimerasi.

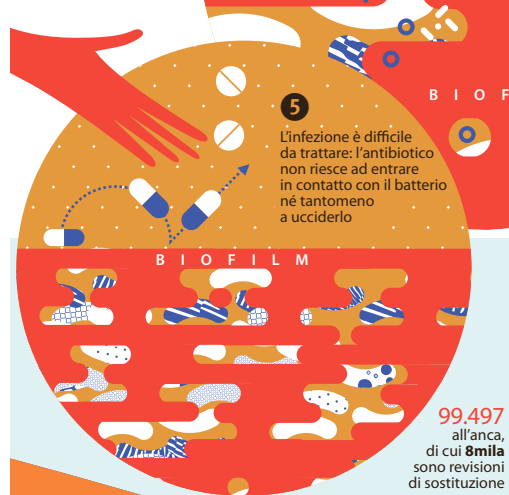
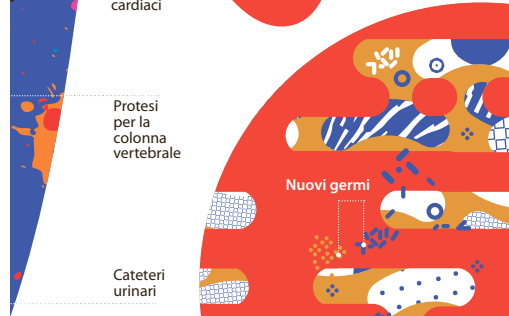
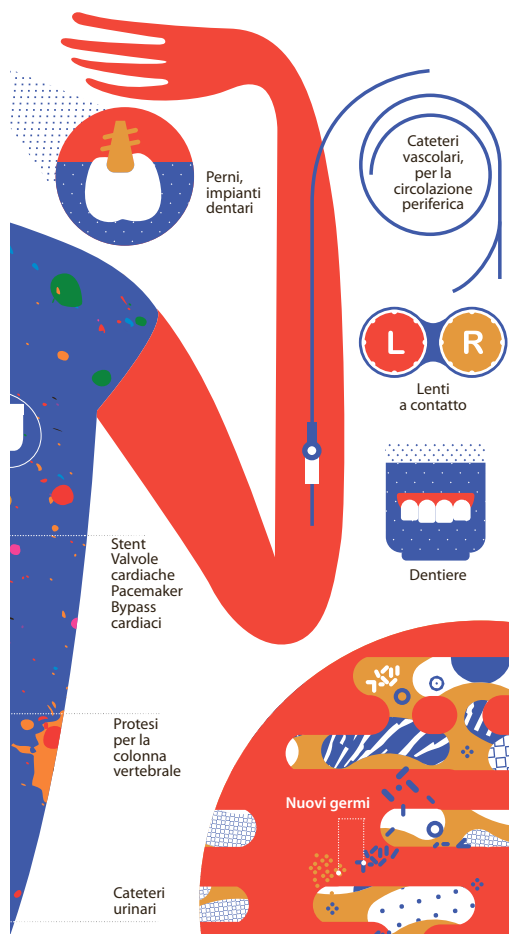
«Ora è necessario procedere con un'ulteriore ottimizzazione del principio attivo», conclude Donadio, al fine di dargli una forma chimica adatta all'uso nell'uomo, e in seguito procedere con le prime prove cliniche, per verificare la sicurezza e definire le dosi. Se tutto va bene, nel giro di pochi anni ci potrebbe quindi essere una nuova classe di antibiotici, da utilizzare contro microrganismi antibiologici-resistenti.

**LO STUDIO**

**Per battere Escherichia**

Via via che si capisce meglio la vita e il metabolismo del biofilm, si iniziano a studiare rimedi più specifici ed efficaci. E in questo caso, visto che il batterio in questione è l'Escherichia coli, responsabile della maggior parte delle infezioni croniche del tratto urinario (100 milioni ogni anno i nuovi casi segnalati), il passo in avanti compiuto dai microbiologi dell'università di Saint Louis, e pubblicato su *Nature*, potrebbe essere molto importante. I ricercatori hanno infatti capito che di pili - i filamenti che tengono insieme la massa del biofilm - ne esistono molti tipi, ciascuno dei quali è specializzato nel permettere a un certo tipo di batteri di aderire a un certo tipo di tessuto: ne hanno censiti ben 16. E quindi hanno capito che gran parte del legame tra pili e tessuti dipende da uno zucchero, il mannosio, e hanno progettato dei finti zuccheri chiamati mannosidi che impediscono il legame stesso.

A quel punto hanno compiuto una serie di esperimenti con mannosidi sui ceppi di Escherichia coli associati alle infezioni urinarie, tipici di intestino e vescica, e dimostrato che la loro concentrazione si riduce moltissimo, senza che quella degli altri ceppi della microflora intestinale, fondamentali per il mantenimento della salute, sia alterata. Presto potrebbero quindi esserci farmaci anti-pili specifici, in grado di prevenire la formazione del biofilm in distretti particolarmente a rischio, senza alterare l'equilibrio tra i batteri normalmente residenti e senza bisogno di antibiotici.



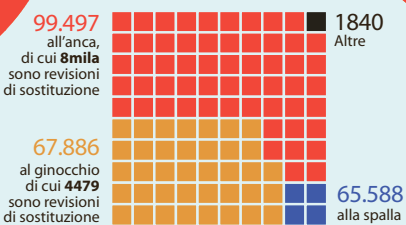
**6** Col tempo, nel biofilm si moltiplicano batteri e altri microrganismi. L'ossigeno e i nutrienti scarseggiano e la struttura comincia a degradarsi

**7** Il biofilm perde elasticità e può rompersi, lasciando uscire batteri e funghi diventati forti durante la permanenza nella colonia, e spesso molto aggressivi

**8** I batteri si spostano in altre sedi e possono formare nuove colonie

**PROTESI ARTICOLARI**

Interventi d'urgenza e in elezione  
Dati 2015 sul 2014, ISS



biotici. «Molto spesso si confonde la resistenza agli antibiotici con la presenza di biofilm - chiarisce Romano - quando c'è il biofilm, l'antibiotico non riesce fisicamente a entrare in contatto con il batterio né, tantomeno, a ucciderlo. È quindi inutile accanirsi con antibiotici sempre più potenti: finché c'è il biofilm, questi non hanno alcun effetto. Non solo: il biofilm impedisce anche di capire quale sia il batterio che sta infettando una protesi, perché non gli permette di uscire ed essere raccolto e identificato».

La battaglia deve quindi essere combattuta su due fronti: quello della prevenzione e quello della diagnosi, una volta che il danno è fatto. Per

evitare che il superorganismo si formi si lavora a un gel biocompatibile contenente antibiotici da mettere sulla protesi al momento dell'intervento, in modo da impedire che i batteri si attacchino. «Dopo qualche giorno il gel si riassorbe, e nel frattempo la ferita e il trauma hanno superato il momento più pericoloso», chiarisce Romano.

Quanto alla diagnosi, spiega ancora il chirurgo, «siamo partiti dal fatto che il biofilm viene sciolto da due sostanze molto note ed economiche, l'acetilcisteina, mucolitico, e il glutione, antiossidante. Entrambi hanno la capacità di rompere il legame dei due atomi di zolfo ma non sono ottimali come solventi. Tuttavia un altro

reagente usato da anni, chiamato Dtt (ditiotritolo), usato per disaggregare l'espertorato (che è un biofilm) e vedere se ci sono batteri, funziona benissimo: immergendovi la protesi infetta per qualche minuto, il biofilm si scioglie e libera i microrganismi presenti, che possono essere così identificati e contrastati, in quel momento sì, con l'antibiotico giusto». Ma l'uso del Dtt costituisce anche una prova di principio importante: è possibile sciogliere il biofilm, ed è quindi probabile che si giunga presto a farmaci studiati ad hoc, da usare non solo per le protesi. Senza bisogno di nuovi antibiotici.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

INFOGRAFICA: PAOLA SANGNETTI

© RIPRODUZIONE RISERVATA