



©The Laureate

Antibiotico-resistenza: il contributo dei virus nel microbioma del GIT

Il GIT, cioè il tratto gastrointestinale, è l'organo più colonizzato dalla popolazione microbica: in esso vi alberga più del 70% di tutti i microbi del corpo animale, formando il microbioma gastrointestinale, costituito da batteri, lieviti, miceti e virus.

I virus presenti rappresentano, quantitativamente, il numero maggiore della composizione del microbioma gastrointestinale, escludendo la presenza di virus responsabili della sindrome di malassorbimento, mentre la popolazione virale è data quasi esclusivamente da virus batteriofagi o fagi.

La scoperta dei batteriofagi risale alla fine dell'ottocento, precisamente nel 1896, quando il batteriologo britannico Ernest Hanbury Hankin, osservando le acque del fiume Gange e del fiume Yamuna, in India, scoprì che possedevano proprietà antibatteriche che avevano ridotto l'incidenza di casi di colera e dissenteria in zone situate nelle vicinanze dei due fiumi.

Hankin ipotizzò che tali proprietà antibatteriche fossero da attribuire ad una sostanza sconosciuta, in grado di oltrepassare i filtri di porcellana utilizzati per depurare l'acqua del fiume, ma che poteva degradarsi alle alte temperature (termolabile).

Quasi venti anni dopo le prime osservazioni di Hankin, un altro batteriologo inglese, di nome Frederick Twort, osservò un fenomeno simile a quello descritto da Hankin e ipotizzò che "la sostanza sconosciuta," dotata di attività antibatterica, potesse essere un virus. Tuttavia, a causa della man-

Dott. Pier Enrico Rossi
Medico

Dott. Rodolfo Graziani

canza di fondi, Twort non riuscì a proseguire le sue ricerche in quest'ambito.

Fu solo due anni dopo che il microbiologo franco-canadese Félix Hubert d'Herelle, ai primi anni del novecento, scoprì, o meglio riscoprì, l'esistenza dei virus batteriofagi e, poco dopo, fece il primo tentativo d'introduzione di una terapia a base di batteriofagi per il trattamento della dissenteria. Tale tentativo ebbe esiti positivi. In seguito, la terapia con batteriofagi fu testata anche per il trattamento di altre infezioni e, anche in questi casi, furono ottenuti risultati positivi.

Tuttavia, con l'avvento degli antibiotici, in Occidente l'impiego dei batteriofagi fu accantonato in favore dei nuovi farmaci appena scoperti. Invece, nell'Europa orientale, la terapia con batteriofagi ha continuato a svilupparsi ed è ancora oggi utilizzata.

I virus e i batteriofagi, a differenza dei batteri, non sono in grado di replicarsi autonomamente, ma sono parassiti obbligati, proprio perché devono sfruttare altre cellule per riprodursi. Quando la cellula sfruttata è quella animale, i virus creano un danno all'organismo ospite; quando ad essere sfruttata è una cellula batterica patogena per l'animale, i batteriofagi possono diventare alleati della salute, - il nemico dei miei nemici è mio amico - e potrebbero diventarlo ancora di più in un prossimo futuro, considerando il crescente problema della farmaco-resistenza, e della conseguente insensibilità batterica non solo agli antibiotici, ma anche ad altre molecole quali oli essenziali, fino al rame (solfato) e zinco (ossido).

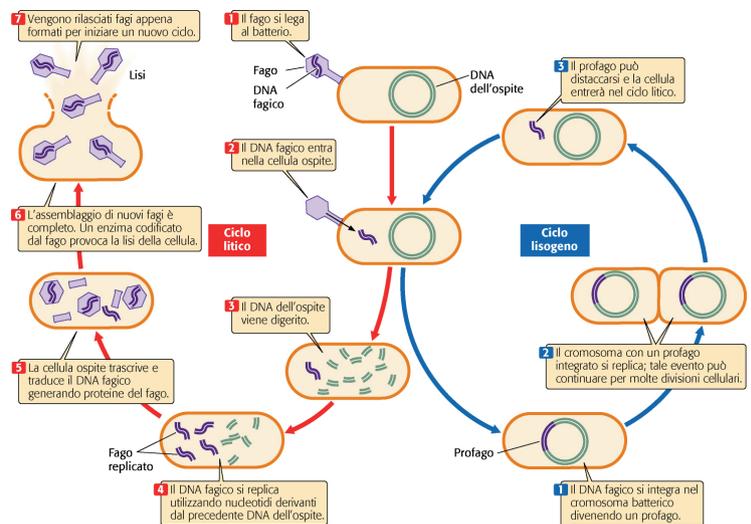
Un batteriofago, o fago, (Foto 1) è un virus che parassita un determinato batterio, patogeno o non patogeno, di cui può provocare la distruzione per lisi. Il batteriofago attacca il batterio fissando le fibre su un punto preciso della superficie del batterio. Con un meccanismo di contrazione inietta il suo acido nucleico, mentre l'involucro proteico rimane all'esterno.



Foto 1

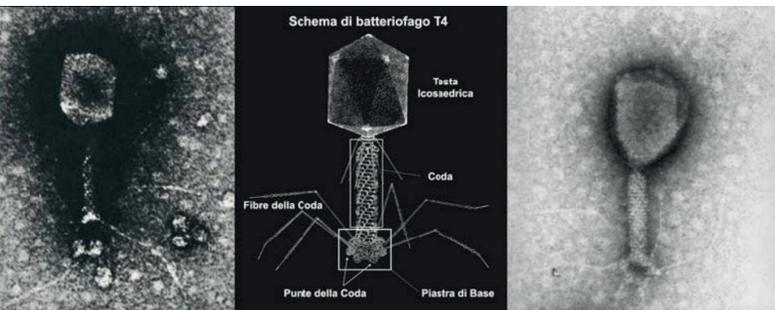
Una volta iniettato, il genoma fagico può prendere due direzioni:

1. Nel ciclo litico (tipico dei batteriofagi T), utilizzerà l'apparato di replicazione dell'ospite per produrre nuove particelle fagiche, fino al raggiungimento del volume di scoppio, momento in cui la cellula si disgregherà per lisi.
2. Nel ciclo lisogenico invece, il genoma fagico, si integra in un punto preciso del cromosoma batterico. In questo stato integrato, il fago viene chiamato profago e, ogni qualvolta il cromosoma batterico si replica, il genoma integrato replica anch'esso. Un batterio che contiene un profago è detto "lisogeno". **Lo stato di profago è mantenuto da una specifica proteina prodotta dal fago stesso. L'allontanamento di questo repressore induce il ciclo litico.**



©docplayer

I batteriofagi possono essere distinti in due grandi categorie, a seconda che il loro genoma abbia, o meno, la capacità di inserirsi nel cromosoma batterico, riuscendo a replicarsi con esso. I batteriofagi del primo tipo vengono detti virulenti; i secondi sono chiamati batteriofagi temperati. Infatti alcuni batteriofagi, una volta compiuta l'infezione, determinano sempre la produzione di nuovi virioni, mentre altri solo eccezionalmente portano a lisi il batterio infettato. I batteri che portano integrato nel proprio genoma quello di un batteriofago temperato sono chiamati lisogeni e presentano alcune differenze con i progenitori, per esempio non sono più sensibili al batteriofago temperato che li ha infettati né, a volte, a batteriofagi correlati con quello specifico (immunità lisogena). Sulla stessa base si verifica il fenomeno della conversione, per cui i ceppi non tossigeni di *Corynebacterium diphtheria*, di *Streptococcus pyogenes*, e anche di altre specie, acquisiscono la capacità di produrre tossina, se resi lisogeni dall'infezione di batteriofagi provenienti da ceppi tossigeni.



I batteriofagi sono considerati come dei nemici naturali dei batteri e presentano dei vantaggi rispetto agli antibiotici:

1. Sono altamente specifici, in quanto ogni batteriofago è selettivo per una determinata specie batterica, o persino per specifici ceppi batterici. Questa caratteristica è molto importante perché, in questo modo, i batteri responsabili dell'infezione sono gli unici bersagli della terapia e non si assiste, come spesso avviene con gli antibiotici, all'uccisione indiscriminata dei batteri che costituiscono l'insieme della flora batterica utile. Tutto ciò si traduce in una riduzione degli effetti collaterali causati da molti antibiotici come, per esempio, la diarrea e l'ipovitaminosi.
2. Grazie alla lisi dei batteri, i batteriofagi stimolano in maniera indiretta il sistema immunitario. Infatti, con la lisi batterica si generano frammenti cellulari che vengono riconosciuti dal sistema immunitario, attivandone la risposta.
3. Può succedere che i batteri sviluppino una resistenza anche nei confronti dei batteriofagi: se ciò avviene, i fagi sono capaci di sviluppare in breve tempo un nuovo ceppo in grado di attaccare nuovamente i batteri.
4. Quando i batteri responsabili dell'infezione vengono eliminati, anche i batteriofagi scompaiono.
5. Sono economici, in quanto facilmente reperibili in natura.

Nonostante questi vantaggi, tuttavia, i batteriofagi possono presentare anche alcuni svantaggi:

1. Poiché i batteriofagi sono altamente specifici nei confronti di determinati tipi di batteri, la preparazione a base di fagi deve essere personalizzata per ogni intervento. È dunque necessario individuare esattamente quali siano i batteri responsabili dell'infezione. Questo può causare problemi nei casi in cui vi sia urgenza di intervenire rapidamente e nei casi di elevata morbilità e mortalità.
2. All'interno del preparato fagico potrebbero essere contenute tossine batteriche dannose per l'animale.
3. Può verificarsi il trasferimento di geni batterici fra un ceppo di virus e l'altro: questo, tuttavia, si può evitare non utilizzando fagi a ciclo lisogenico.
4. In seguito alla lisi batterica, possono essere liberate nell'organismo quantità eccessive di tossine, causando uno shock tossico. Tale ostacolo può essere superato tramite tecniche di ingegneria genetica, con lo scopo di privare i fagi dei geni necessari per la sintesi di lisine; ciò limita

anche la proliferazione dei fagi, in quanto senza lisine, i virus replicati all'interno della cellula batterica non possono fuoriuscire.

In ogni caso, nonostante gli svantaggi, la terapia con batteriofagi rimane una valida alternativa alla terapia antibiotica, in quanto l'organismo animale è abituato ad essere continuamente a contatto con i fagi, che si trovano ovunque.

Il più grande ostacolo è rappresentato dalle modalità di sviluppo, dei preparati fagici, che non soddisfano le norme occidentali che regolano lo sviluppo e l'utilizzo di nuovi farmaci.

Tuttavia, negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA), l'ente governativo che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, ha approvato l'utilizzo di preparati a base di batteriofagi per la decontaminazione di animali, piante e rispettivi derivati destinati all'alimentazione umana, in particolare con l'utilizzo di fagi specifici per *Salmonella* ed *Escherichia coli*.

In Europa, la cosiddetta "rotazione" fagica ha permesso all'industria casearia di risolvere il problema provocato dai batteriofagi dei batteri lattici.

In Italia, presso il Laboratorio di Probiogenomica dell'Università di Parma, coordinato dal professor Ventura, è stato isolato un nuovo gruppo di batteriofagi attivi nei confronti dei bifidobatteri, denominati per questo bifidobatteriofagi, essendo i bifidobatteri i primi colonizzatori del microbioma del GIT. Tutto questo ha permesso di scoprire come questi fagi siano in grado di regolarne lo sviluppo.

Per quanto riguarda la situazione dell'antibiotico-resistenza, è più preoccupante di quanto si pensi: oggi i batteri che causano malattie si adattano agli antibiotici più velocemente di quanto l'industria sia in grado di generare nuovi farmaci per contrastarli, creando i cosiddetti super batteri, multiresistenti, che rappresentano una grave minaccia per la salute pubblica.

Gli studi su come i batteri intestinali si adattano agli antibiotici hanno sempre rivolto l'attenzione sui batteri stessi. Ultimamente, la ricerca ha rivolto l'attenzione proprio ai fagi, in quanto sono molto abbondanti nell'intestino e sono molto abili a traghettare i geni di un batterio ad un altro.



In una prova sperimentale, condotta da Jim Collins della Boston University (pubblicata su *Nature*, Giugno 2017) sono state trattate cavie con Ciprofloxacina o Ampicillina, due antibiotici di uso comune. Dopo otto settimane, sono stati raccolti tutti i virus nelle feci delle cavie e identificati i geni virali presenti, confrontandoli con un ampio database di geni noti.

Si è così scoperto che i fagi trattati con Ampicillina avevano prodotto più geni che aiutano i batteri a contrastare l'ampicillina e relativi farmaci come la Penicillina; mentre i fagi delle cavie trattate con Ciprofloxacina avevano prodotto più geni che aiutano i batteri a combattere la Ciprofloxacina e farmaci simili. Quando le cavie sono trattate con alcune classi di farmaci, si nota sempre l'arricchimento di geni di resistenza a tali farmaci.

Il microbiota intestinale ha un mezzo per proteggere sé stesso, ampliando il bacino di resistenza agli antibiotici, permettendo al batterio di essere potenzialmente più forte e resistente di prima. Controllare quindi i fagi che albergano nell'intestino, piuttosto

Questa capacità è legata proprio al processo produttivo di polimerizzazione dell'AVIFENOL TN, in grado di liberare molecole che possono essere assorbite dalla mucosa intestinale, e svolgere così un'ampia gamma di azioni sistemiche: antiossidanti, antinfiammatorie, immunomodulanti.

Ma l'assorbimento di alcuni di questi principi attivi avviene anche da parte dei batteri del GIT e, se questi batteri presentano al loro interno un profago, sono in grado di neutralizzare per precipitazione proprio la proteina prodotta dai fagi lisogeni; in questo modo, la proteina non è più in grado di mantenere lo stato di profago, e la sua precipitazione induce di nuovo il ciclo litico e la conseguente lisi batterica, senza alcuna trascrizione genetica di resistenza.

Questo straordinario meccanismo d'azione, altamente specifico, mette al riparo lo stesso AVIFENOL TN dalla possibilità di incorrere in fenomeni di antibiotico-resistenza, garantendone un'ampia efficacia nel tempo, anche nei confronti di ceppi particolarmente aggressivi, e multiresistenti.

“Gli studi su come i batteri intestinali si adattano agli antibiotici hanno sempre rivolto l'attenzione sui batteri stessi. Ultimamente, la ricerca ha rivolto l'attenzione proprio ai fagi, in quanto sono molto abbondanti nell'intestino e sono molto abili a traghettare i geni di un batterio ad un altro”

che gli stessi agenti patogeni, è la strada per la guarigione e per l'arresto dell'antibiotico-resistenza. Siamo solo all'inizio di questa strada e l'AVIFENOL TN può essere considerato il capostipite di queste nuove possibilità offerte dai continui risultati della ricerca. AVIFENOL TN è costituito da fenoli e polifenoli, polimerizzati, in grado di dissociarsi nel GIT, - liberando molecole di natura fenolica assimilabili a livello enterico, capaci di attivare un circolo entero-epatico -, e di modificare favorevolmente la composizione del microbiota, agendo indirettamente sui fagi.

L'attività battericida verso ceppi batterici multiresistenti è spiegata proprio dal meccanismo d'azione dell'AVIFENOL TN: i ceppi multiresistenti hanno acquisito questa caratteristica, proprio grazie ai batteriofagi lisofagi, di riuscire a interrompere il ciclo lisogenico, attraverso il ritorno alla fase litica, interrompendo il processo dell'antibiotico-resistenza.

Questo fa ritenere che un uso prolungato nel tempo possa, addirittura, ripristinare l'efficacia degli stessi antibiotici che riacquisteranno così le loro proprietà antibatteriche.



Boleg Gallery

Gestire animali in voliera
è più facile di quello che pensi

- Facile gestione
- Perfetta qualità delle uova
- Ottimizzazione del layout per la struttura

Paolo Econimo, Area Sales Manager Italy
 Tel. +39 3452718184, paolo.econimo@vencomaticgroup.com
www.vencomaticgroup.com

