

Le moderne sfide dell'infettivologia del terzo millennio

Prof. Francesco Menichetti
Presidente GISA

già Ordinario di Malattie Infettive, UNIPI
e Direttore UOC Malattie Infettive, AOUP

XXII CONGRESSO
NAZIONALE
SIMIT
SOCIETÀ ITALIANA MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI

3 DICEMBRE
POLO CARMIGNANI - PISA
2023
4 - 6 DICEMBRE
FIRENZE FIERA - FIRENZE

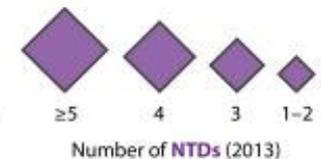
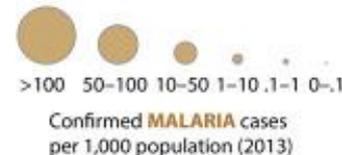
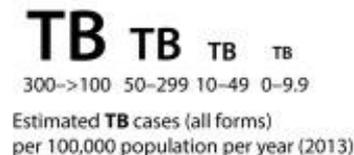
Il medico e lo scienziato tra vita, malattia e morte

- *“Non si muore perché ci si ammala, ci si ammala perché, comunque, si deve morire” (Michel Foucault)*
- *“**Il medico** deve evitare la morte evitabile” (Ippocrate)*
- *“Non il possesso della conoscenza, della verità irrefutabile, fa l'uomo di scienza, ma **la ricerca critica, persistente e inquieta della verità.**” (Karl Popper)*
- Le malattie (infettive) non sono per tutti eguali: morbilità, mortalità e patomorfosi risentono fortemente del **contesto socio-economico**

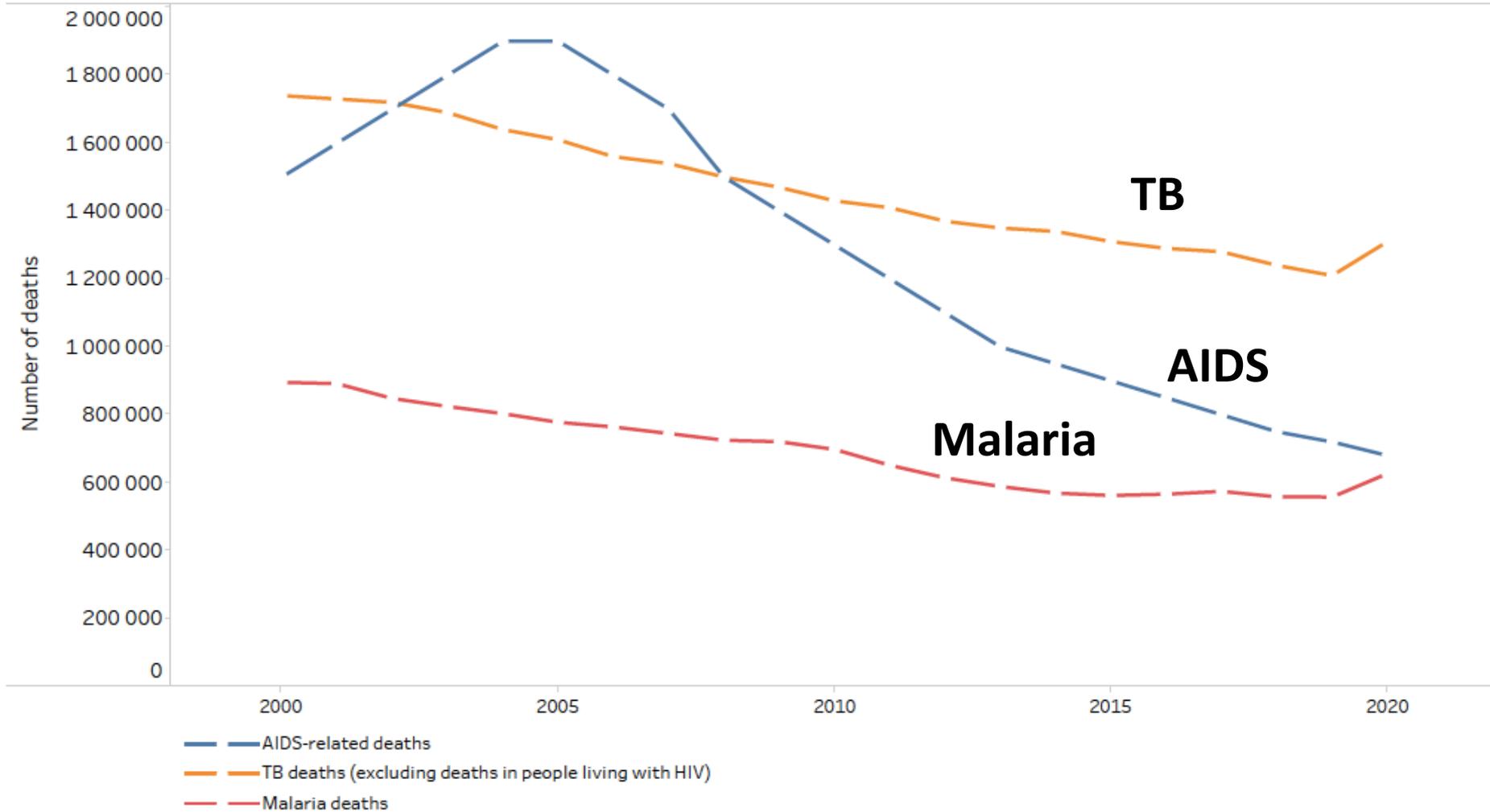
Malattie infettive “della povertà”

“Big Three”:
Tubercolosi, AIDS, Malaria

21%–60%
61%–>80%
N/A



Mortalità globale dovuta a TB, AIDS e malaria (2000-2022)

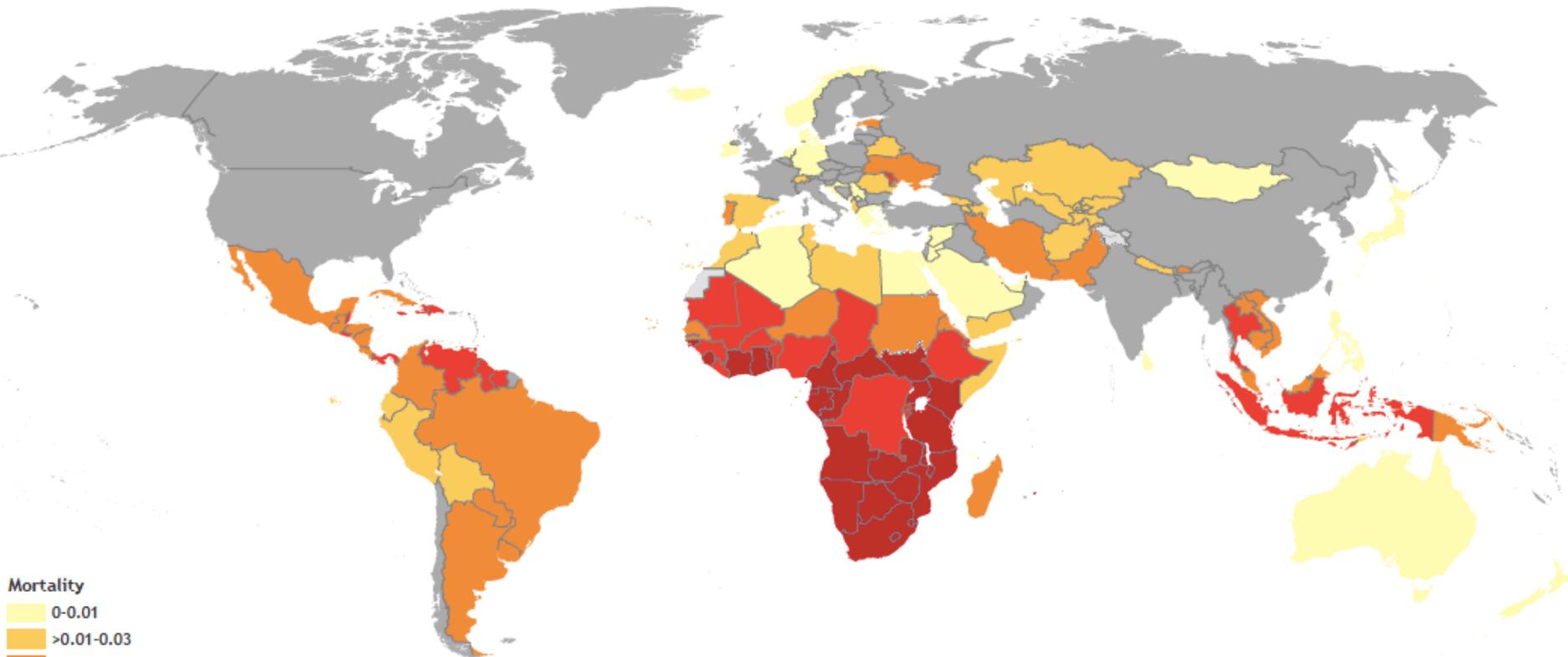


Source: UNAIDS/UNICEF/WHO 2021 and World Health Organization.

Le grandi pandemie nella storia umana

Pandemia	Epoca	Patogeno	Origine	Morti	Vaccino
Peste	541 D.C.	<i>Y.pestis</i>	roditori	50-100 M.	NO
Peste nera	1346-1353	<i>Y.pestis</i>	roditori	20-25 M.	NO
Vaiolo	Eradicato 1980	vaiolo	umana	> 1 miliardo	SI
Spagnola	1918	H1N1	aviaria, suina	30 M.	NO
Asiatica	1957	H2N2	aviaria	1-4 M.	SI
Hong Kong	1968	H3N2	aviaria	2-4 M.	SI
Suina	2009-10	H1N1	suina	20.000	SI
HIV/AIDS	1983-	HIV	scimpanzè	36 M.	NO
Batteri MDR	2000-	MDR gram -	umana	0.7 M./anno	NO
COVID-19	2020-2023	SARS-CoV2	pipistrello	7 M.	SI

AIDS: Mortalità stimata, 2022



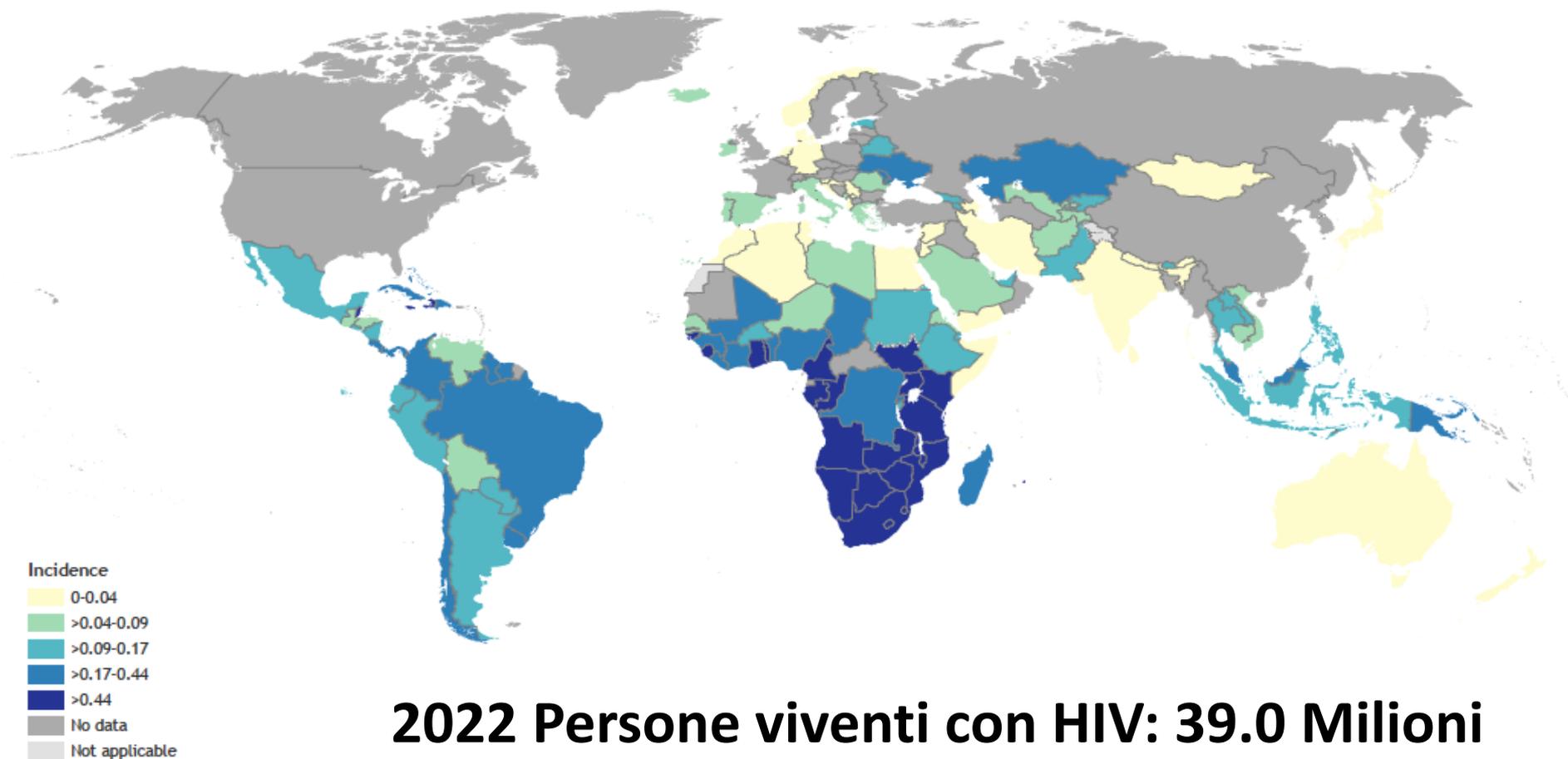
Mortality
0-0.01
>0.01-0.03
>0.03-0.08
>0.08-0.35
>0.35
No data
Not applicable

2022, mortalità AIDS-relata: 630.000

Source: UNAIDS/UNICEF/WHO 2021.

Incidenza HIV (nuove infezioni/1000 pop) 2020

FIG. 3.1. HIV incidence (new infections per 1000 population) in 130 countries: latest situation (2020)



2022 Persone viventi con HIV: 39.0 Milioni
2022 Nuove infezioni da HIV: 1.3 Milioni

Source: UNAIDS/UNICEF/WHO 2021.

Le terapie dell'HIV hanno evitato circa 21 M. di decessi tra il 1996 ed il 2022

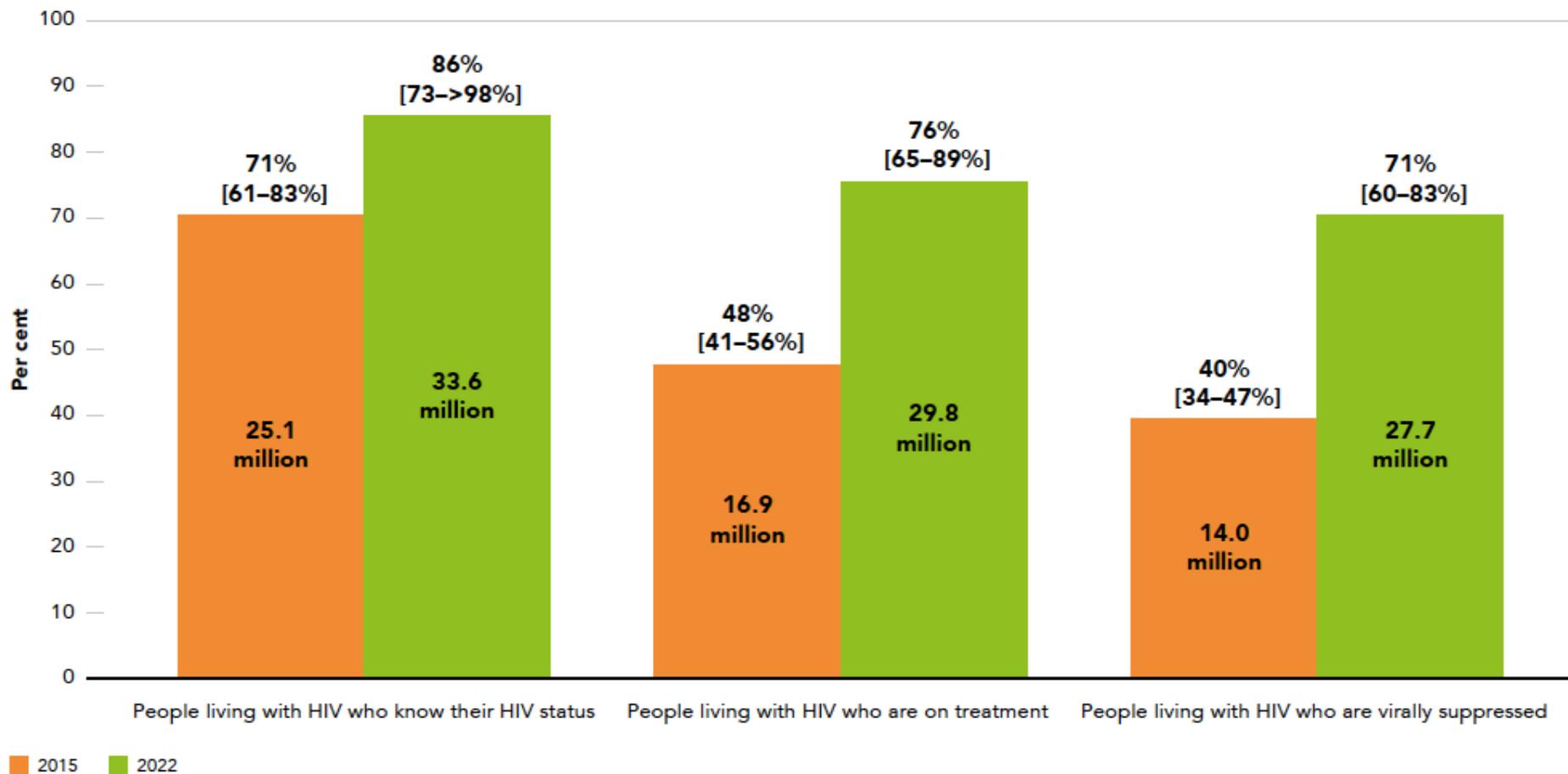


Table 1 | HIV-1 vaccine efficacy trials completed or in progress

Trial	Start	End	Vaccine	Location	Result	Refs.
VAX004 (NCT00002441)	1999	January 2000	Bivalent clade B gp120 in alum	United States, Europe	No efficacy	190–192
VAX003 (NCT00006327)	March 1999	August 2000	Bivalent CRF_01AE/B gp120 in alum	Thailand	No efficacy	193–195
HVTN 502 (Step Study) (NCT00095576)	November 2004	September 2009	Adenovirus type 5 clade B gag/pol/nef	United States	No efficacy; increased infection in vaccinees	169,196–201
HVTN 503 (Phambili study) (NCT00413725)	December 2006	July 2015	Adenovirus type 5 clade B gag/pol/nef	South Africa	No efficacy; increased infection in male vaccinees	170,202–205
RV144 (NCT00223080)	September 2005	April 2009	ALVAC with gag/pro/Env; bivalent CRF_01AE/B gp120 in alum	Thailand	Estimated 31.2% vaccine efficacy at 42 months; 12-month efficacy, 60%	20,21, 206–215
HVTN 505 (NCT00865566)	May 2009	October 2017	DNAs with clade B gag/pol/nef and DNAs with clade A, B, C Envs; adenovirus type 5 with gag/pol and clade A, B, C Envs	United States	No efficacy	196,216–222
HVTN 703/HPTN 081 (NCT02568215)	May 2016	March 2021	Antibody Mediated Protection (AMP) trial of VRC01 neutralizing antibody infusion IV	Sub-Saharan Africa	No overall efficacy; protection from only highly sensitive HIV-1 strains	111,223,224
HVTN 704/HPTN085 (NCT02716675)	April 2016	December 2020	Antibody Mediated Protection (AMP) trial of VRC01 neutralizing antibody infusion IV	North America, South America, Switzerland	No overall efficacy; protection from only highly sensitive HIV-1 strains	111,223,224
HVTN 702 Uhambo (NCT02968849)	October 2016	September 2021	ALVAC-C with gag/pol/Env; bivalent gp120s in MF59	South Africa	No efficacy	18,225
HVTN 705 Imbokodo (NCT03060629)	November 2017	August 2021	Ad26, 4 valent T cell mosaic genes, boost with clade C gp140 Env	Sub-Saharan Africa	No efficacy	226
HVTN 706 Mosaico (NCT03964415)	October 2019	Ongoing (est. March 2024)	Ad26, 4 valent T cell mosaic genes, boost with clade C gp140 Env + B cell mosaic gp140 Env	United States, Spain, Central/South America	Ongoing	227

Adapted with permission from²²⁷. HVTN, HIV-1 Vaccine Trials Network; NA, not available.

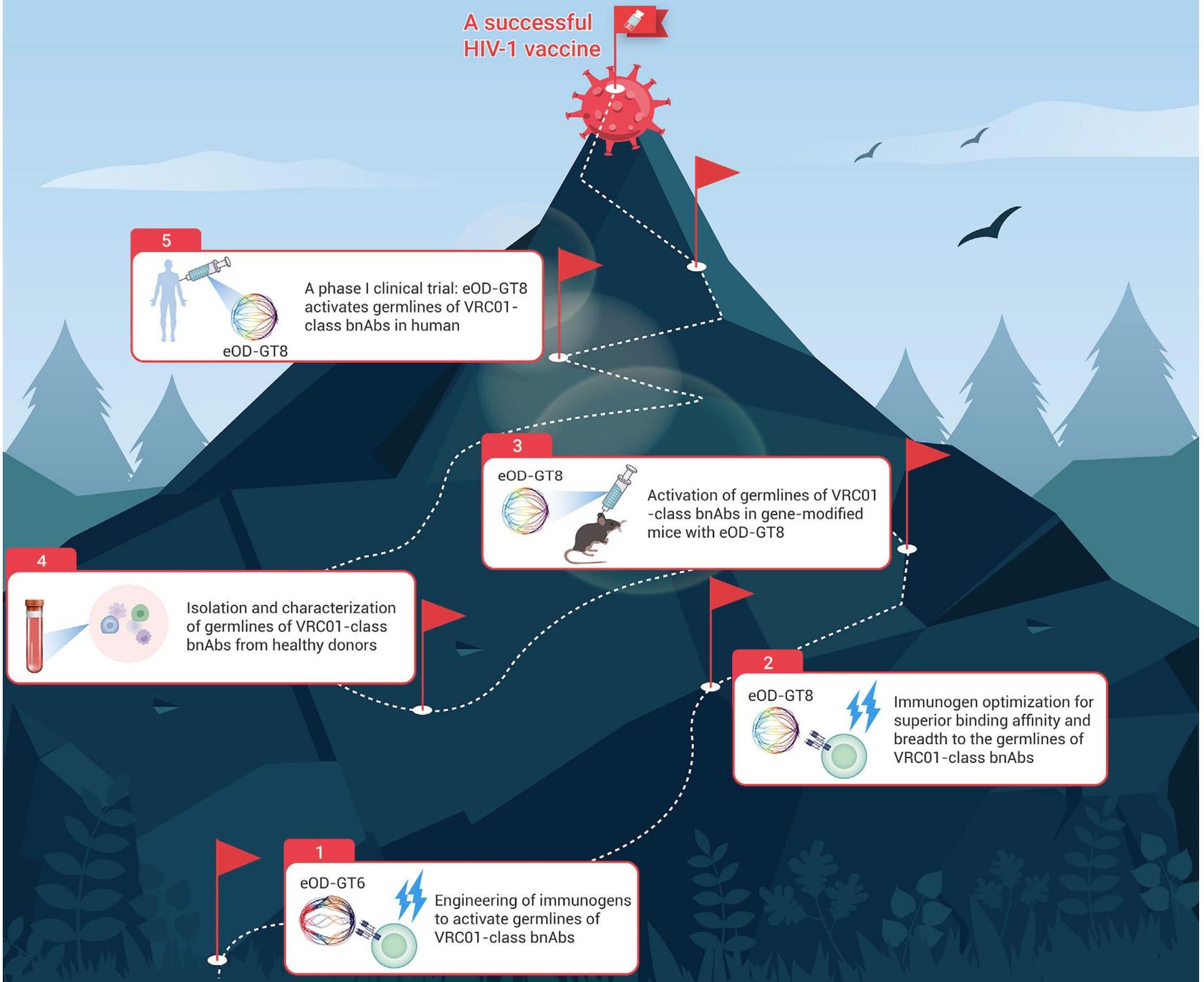
Vaccino per HIV: the germline-targeting strategy

- La **strategia germline-targeting** vuole istruire il sistema immunitario a creare anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro (bnAbs) per la protezione vaccinale.
- Nello studio di fase I **IAVI G001** l'**immunogeno proteico eOD-GT8 60-mer**, con **adiuvante AS01B**, è stato somministrato a 48 partecipanti (adulti USA non infetti) in due somministrazioni a intervalli di 8 settimane (placebo n = 12, vaccino a basso dosaggio n = 18 vaccino ad alto dosaggio n = 18).
- **Il 97% dei riceventi il vaccino (nessuno trattato con placebo), ha prodotto una robusta risposta immunitaria con anticorpi IgG che hanno come bersaglio l'epitopo CD4bs, .**

Vaccino per HIV: the germline-targeting strategy

- **Lo studio IAVI G003 valuta sicurezza e immunogenicità del vaccino a mRNA eOD-GT8 60-mer (mRNA-1644) in adulti africani non infetti da HIV-1.**
- **IAVI G002 valuta nell'uomo sicurezza e immunogenicità del vaccino a mRNA eOD-GT8 60-mer (mRNA-1644) e del vaccino a mRNA Core-g28v2 a 60 mer (mRNA-1644v2-Core) in adulti non infetti da HIV-1, dopo somministrazione sequenziale di immunogeni priming e boost.**
- **La prova definitiva della efficacia della strategia vaccinale mirata alla linea germinale sarà raggiunta quando saranno indotti in modo sicuro ed efficace negli esseri umani potenti bnAb protettivi**

A successful HIV-1 vaccine



5



A phase I clinical trial: eOD-GT8 activates germlines of VRC01-class bnAbs in human

eOD-GT8

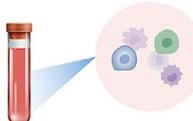
3



eOD-GT8

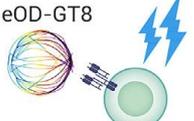
Activation of germlines of VRC01-class bnAbs in gene-modified mice with eOD-GT8

4



Isolation and characterization of germlines of VRC01-class bnAbs from healthy donors

2



eOD-GT8

Immunogen optimization for superior binding affinity and breadth to the germlines of VRC01-class bnAbs

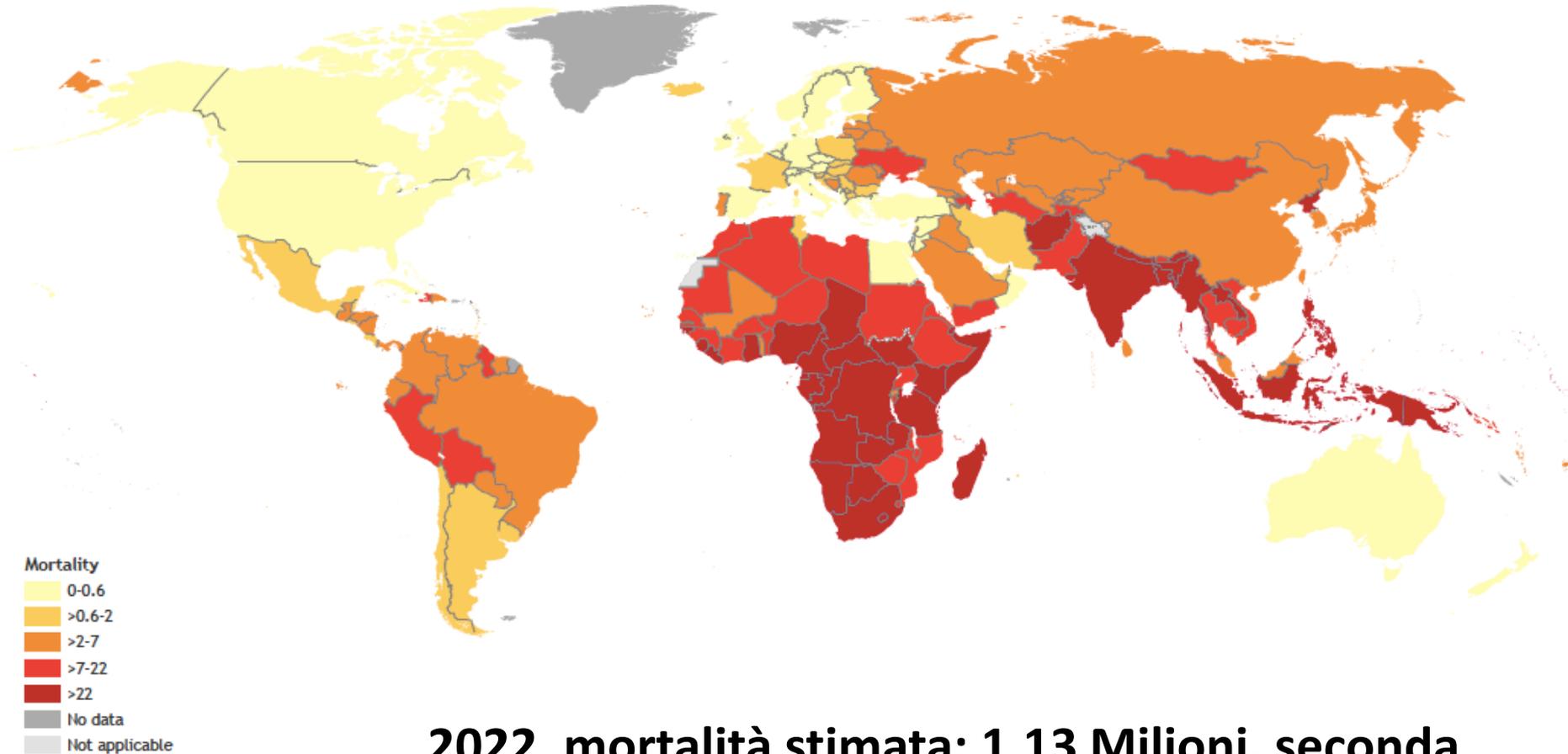
1



eOD-GT6

Engineering of immunogens to activate germlines of VRC01-class bnAbs

Tubercolosi: mortalità 2020

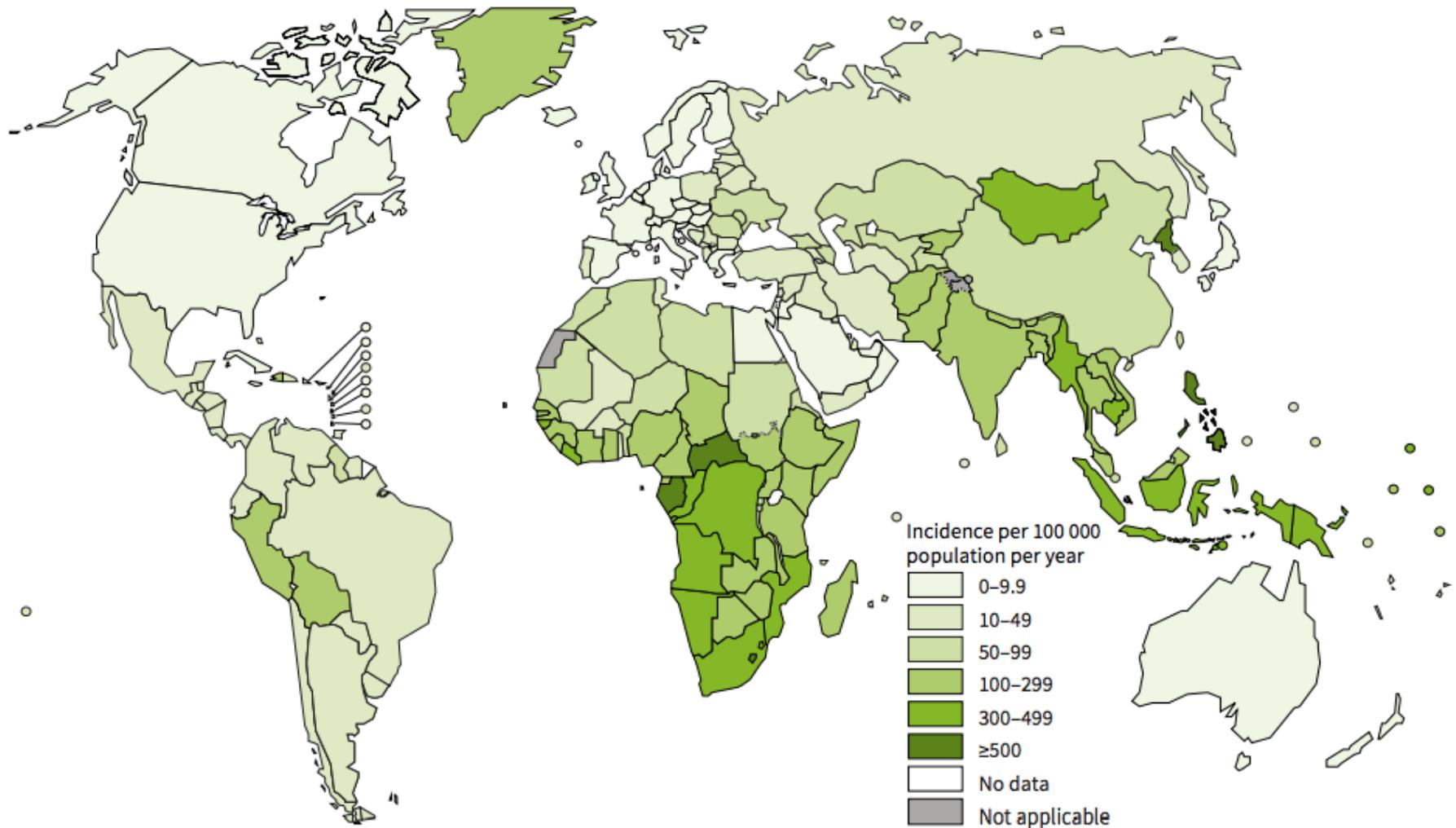


2022, mortalità stimata: 1.13 Milioni, seconda causa di morte da malattia infettiva dopo il COVID-19 (1.24 M)

Source: World Health Organization.

Tubercolosi: incidenza 2022

Estimated TB incidence rates, 2022



Nuove infezioni TB: 10.6 Milioni, 2022

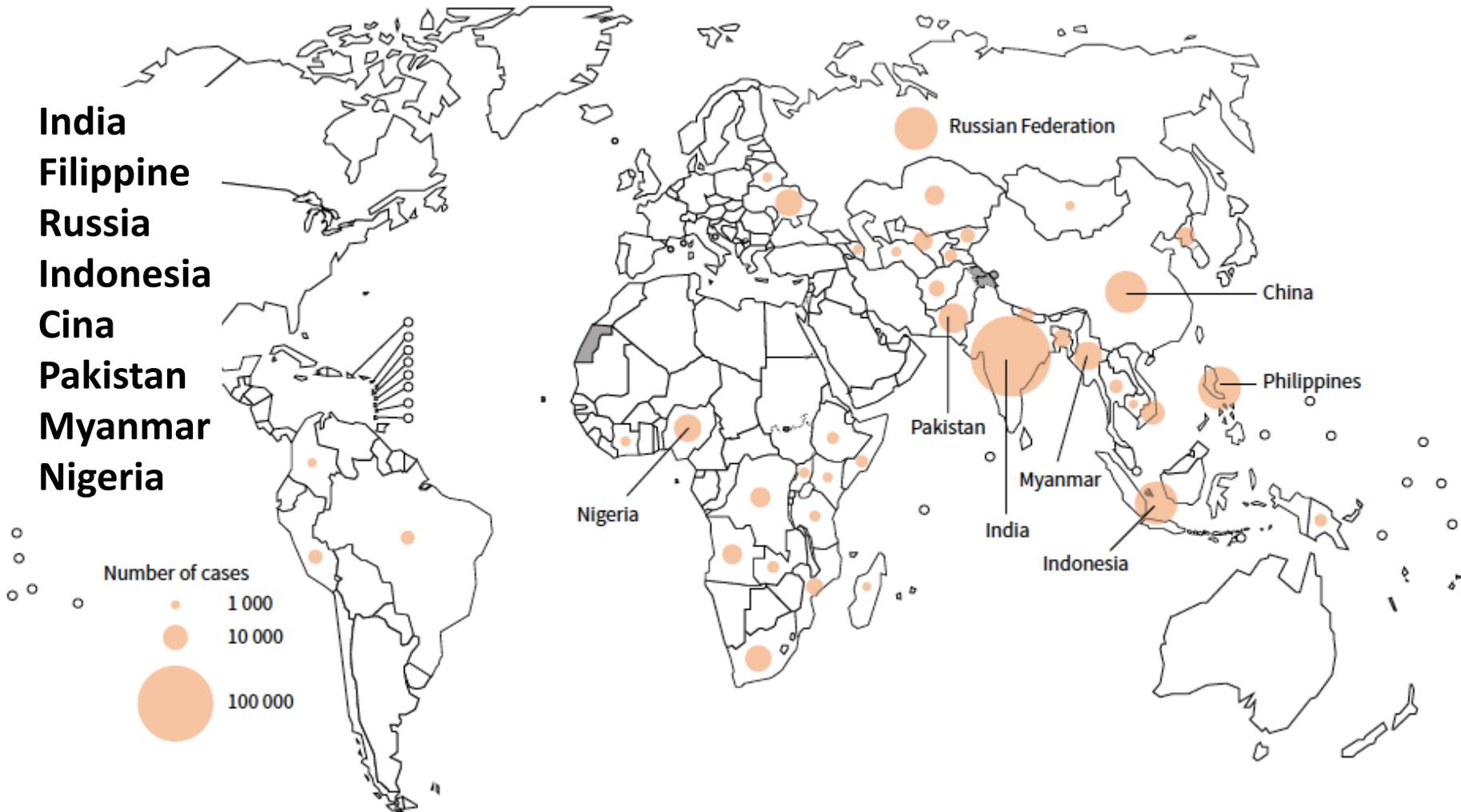
Tubercolosi: dati epidemiologici

- **Due terzi dei casi totali globali si sono verificati in 8 paesi: India (27%), Indonesia (10%), Cina (7,1%), Filippine (7,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,5%), Bangladesh (3,6%) e Repubblica Democratica del Congo (3,0%).**
- Nel 2022, il 55% delle persone che hanno sviluppato TB erano uomini, il 33% donne e il 12% bambini di età compresa tra 0 e 14 anni.
- **Il numero di persone con diagnosi di TB che hanno iniziato il trattamento è stato di 175.650 nel 2022, al di sotto del livello pre-pandemico di 181.533 nel 2019.**
-

TB MDR/RR

Estimated number of people who developed MDR/RR-TB (incident cases) in 2022, for countries with at least 1000 incident cases^a

1. India
2. Philippine
3. Russia
4. Indonesia
5. Cina
6. Pakistan
7. Myanmar
8. Nigeria



Nel 2022, si stima che 410.000 persone abbiano sviluppato TB MDR/RR.

TB: sviluppo di nuovi farmaci

- All'agosto 2023 risultano **studi di Fase I, II, o III, su 28 farmaci** per il trattamento della malattia tubercolare.
- **Questi farmaci comprendono 18 nuove entità chimiche.**
- BVL-GSK098, BTZ-043, delpazolid, GSK-286 (GSK 2556286), GSK- 3036656, macozinone, OPC-167832, TBAJ-587, TBAJ-876, TBI-223, TBI-166, TBA-7371, telacebec-(Q203), sanfetrinem, SQ109, SPR720 (fobrepodacina), sutezolid e sudapyridina (WX-081);
- **Bedaquilina, delamanid e pretomanid sono i tre farmaci approvati dall'OMS per il trattamento della malattia TB**
- **Sette farmaci sono stati riproposti: clofazimina, levofloxacina, linezolid, moxifloxacina, rifampicina (ad alto dosaggio), rifapentina e tedizolid.**

TB: vaccini

- All'agosto 2023 risultano 16 vaccini in sperimentazione clinica: 4 in fase I, 8 in fase II e 4 in fase III.
- Vaccini diretti a prevenire l'infezione, la malattia, e per migliorare i risultati del trattamento della malattia TBC.

Table 1. Categories of TB vaccines that are undergoing clinical or preclinical development.

Type	Advantages	Disadvantages	Examples
Whole cell live vaccines	<ul style="list-style-type: none"> • Generally safe • Generally given as a single dose • Broad range of antigens • Trigger diverse immune responses • Mimic immunity elicited by <i>M. tuberculosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Not advised for immunocompromised persons 	<p>BCG revaccination Intravenous BCG MTBVAC (<i>M. tuberculosis</i>) VPM1002 (BCG)</p>
Inactivated whole cell vaccines or lysates	<ul style="list-style-type: none"> • Safe for immunocompromised persons • Contain diverse repertoire of antigens • Can be used as a prophylactic and post-exposure vaccine 	<ul style="list-style-type: none"> • No immunity to antigens produced during live infection • Generally requires boosting 	<p>DAR901 (<i>M. obuense</i>) V7 (<i>M. vaccae</i>) Immunovac (<i>M. indicus pranii</i>) RUTI (<i>M. tuberculosis</i>)</p>
Protein subunit and adjuvant	<ul style="list-style-type: none"> • Safe for immunocompromised persons • Trigger CD4 T cell and antibody responses 	<ul style="list-style-type: none"> • Immune responses are generated to a limited number of antigens • CD8 T cell responses are not elicited • Requires boosting • Requires an adjuvant 	<p>AEC/BC02 GamTBvac ID93/GLA-SE M72/AS01E</p>
Viral vectored vaccines	<ul style="list-style-type: none"> • Generally safe • Trigger robust immune responses • Stimulate CD4, CD8, and antibody responses • Do not require adjuvant 	<ul style="list-style-type: none"> • Strong immune responses to the viral component limit their repeated use • Preexisting immunity against the viral vector limits the use of some vectors 	<p>MVA85A AdAg85A RhCMV/TB</p>
mRNA vaccine	<ul style="list-style-type: none"> • Safe for immunocompromised persons • Speed and flexibility of production • Can elicit different types of immune responses • No pre-existing immunity components 	<ul style="list-style-type: none"> • Like subunit vaccines, immune responses are generated to a limited number of antigens • Relatively untested in the TB field. 	<p>ID91</p>

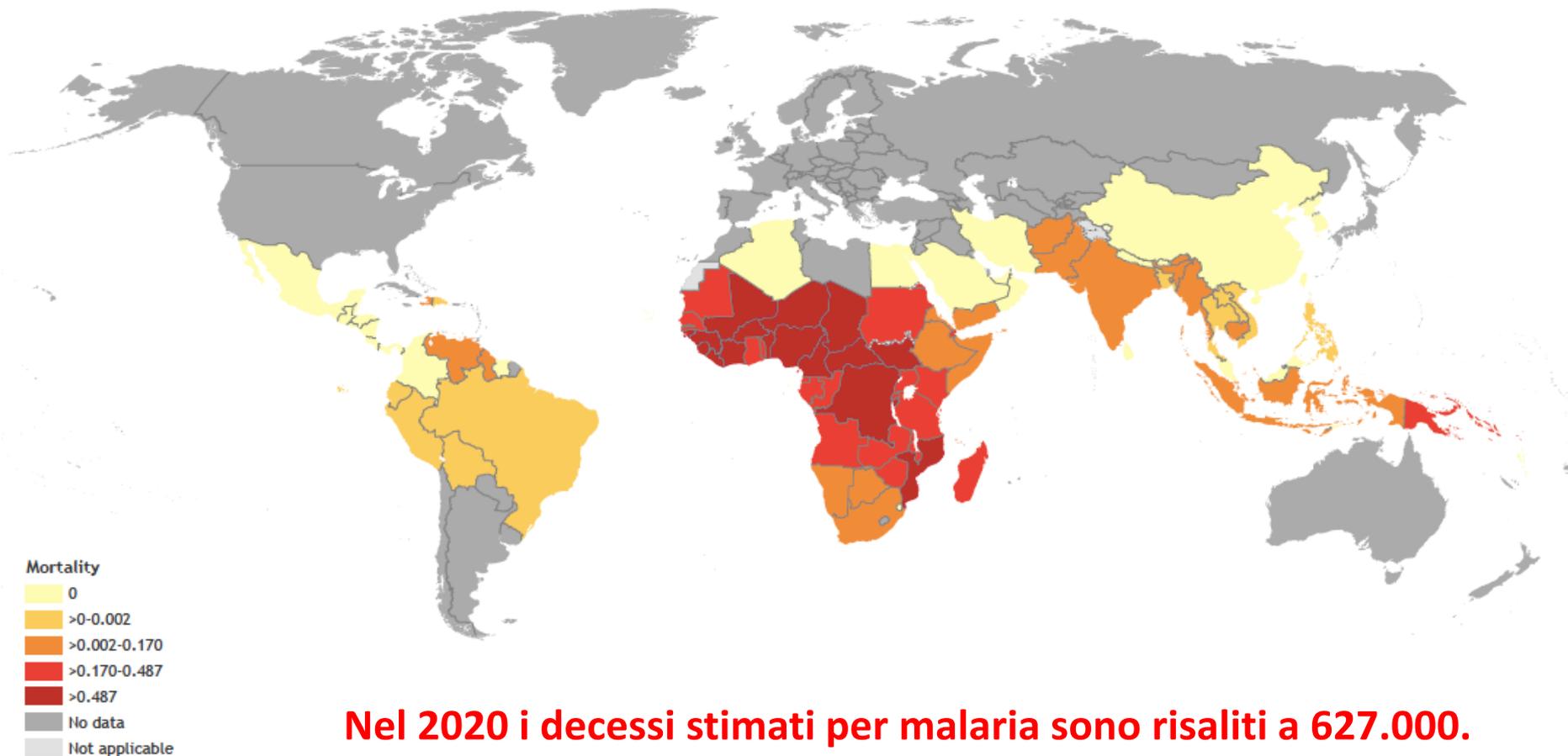
Vaccino subunità proteica adiuvato M72/AS01E

- Valutato in uno studio di fase 2b per **prevenire la malattia in 3575 adulti HIV-negativi con TB latente.**
- I soggetti hanno ricevuto random 2 dosi di M72/AS01E o placebo, con un intervallo di 1 mese tra le dosi.
- FU: 3 anni con **endpoint primario TB polmonare attiva microbiologicamente documentata**
- **L'analisi primaria, 2 anni dopo la seconda dose, ha rilevato il 49,7% in meno di casi di TB attiva tra i vaccinati.**
- Tutti gli individui nella coorte M72/AS01E hanno sviluppato risposte IgG alla proteina M72 entro il secondo mese dopo la vaccinazione e queste risposte sono state mantenute a lungo

Rivaccinazione con BCG

- Studio randomizzato, parzialmente in cieco di confronto tra **rivaccinazione con BCG e vaccino H4:IC31 per la prevenzione dell'infezione da MT in adolescenti ad alto rischio**
- Arruolati 990 adolescenti in Sudafrica; l'endpoint primario: conversione da IGRA negativo a positivo, come indicatore di infezione da MT
- **La rivaccinazione con BCG ha mostrato un'efficacia del 45,4% nel prevenire la conversione di IGRA, interpretata come prevenzione della tubercolosi latente**
- Al contrario, H4:IC31 ha avuto solo il 30,5% di efficacia.
- **Questi risultati dimostrano un potenziale nuovo utilizzo del BCG nella protezione dall'infezione da *M. tuberculosis* delle popolazioni ad alto rischio .**

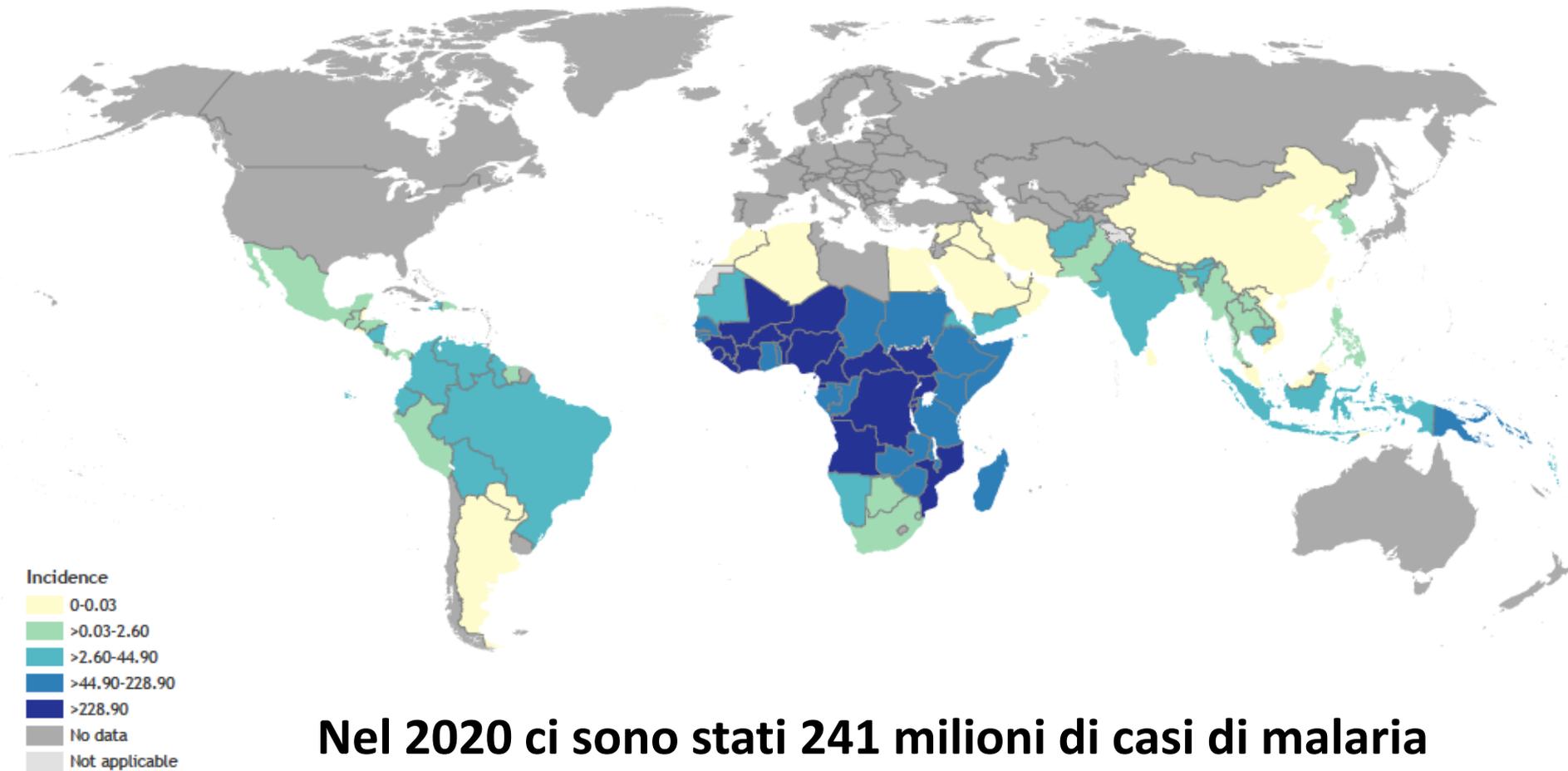
Malaria: mortalità 2020



Nel 2020 i decessi stimati per malaria sono risaliti a 627.000.
I decessi per malaria sono diminuiti costantemente, da 896.000 nel 2000 a 558.000 nel 2019.

Source: World Health Organization.

Malaria: incidenza 2020



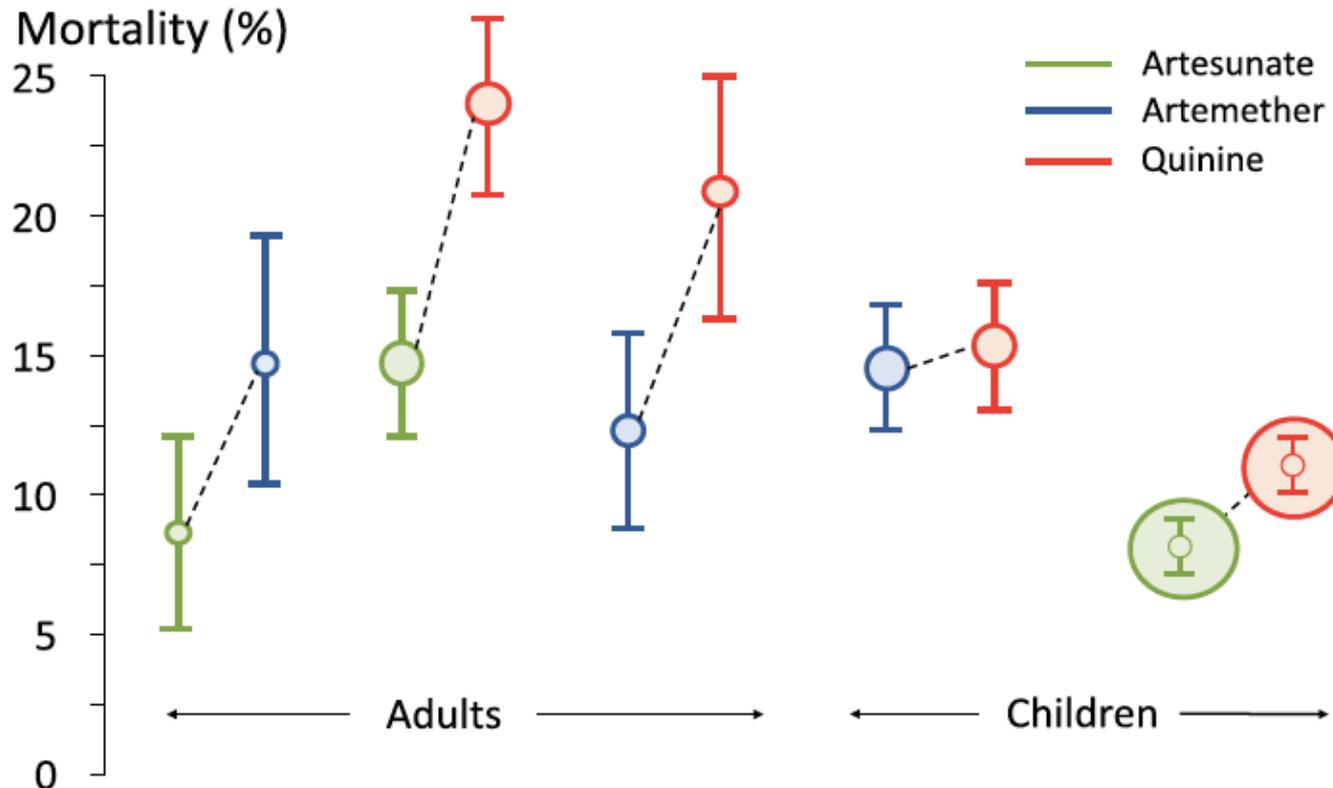
**Nel 2020 ci sono stati 241 milioni di casi di malaria
L'incidenza è diminuita da 81 casi per 1000 abitanti a
rischio nel 2000 a 59 per 1000 nel 2020.**

Malaria

- Negli ultimi 20 anni ci sono stati progressi sostanziali e salva-vita nel controllo della malaria:
- **Zanzariere trattate con insetticida**
- **Trattamenti di combinazione con artemisinina**
- Purtroppo, un vaccino contro la malaria altamente efficace e duraturo non è stato ancora sviluppato.

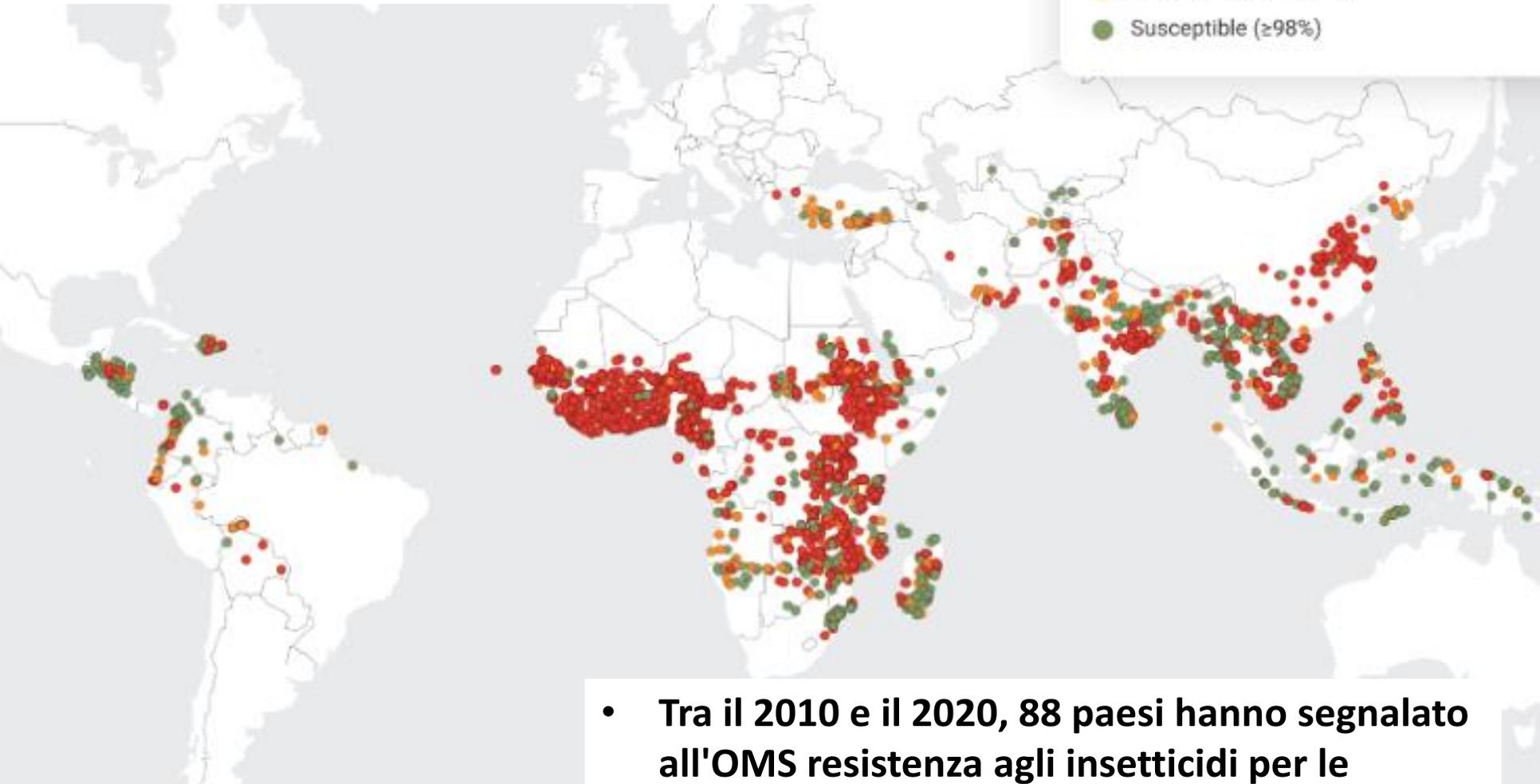
Progressi nel trattamento della malaria grave

- Nei 2 RCTs in pazienti con malaria grave da falciparum, **l'artesunato riduce la mortalità rispetto al chinino parenterale** del 34,7% negli adulti e nei bambini del sud-est asiatico e del 22,5% nei bambini africani



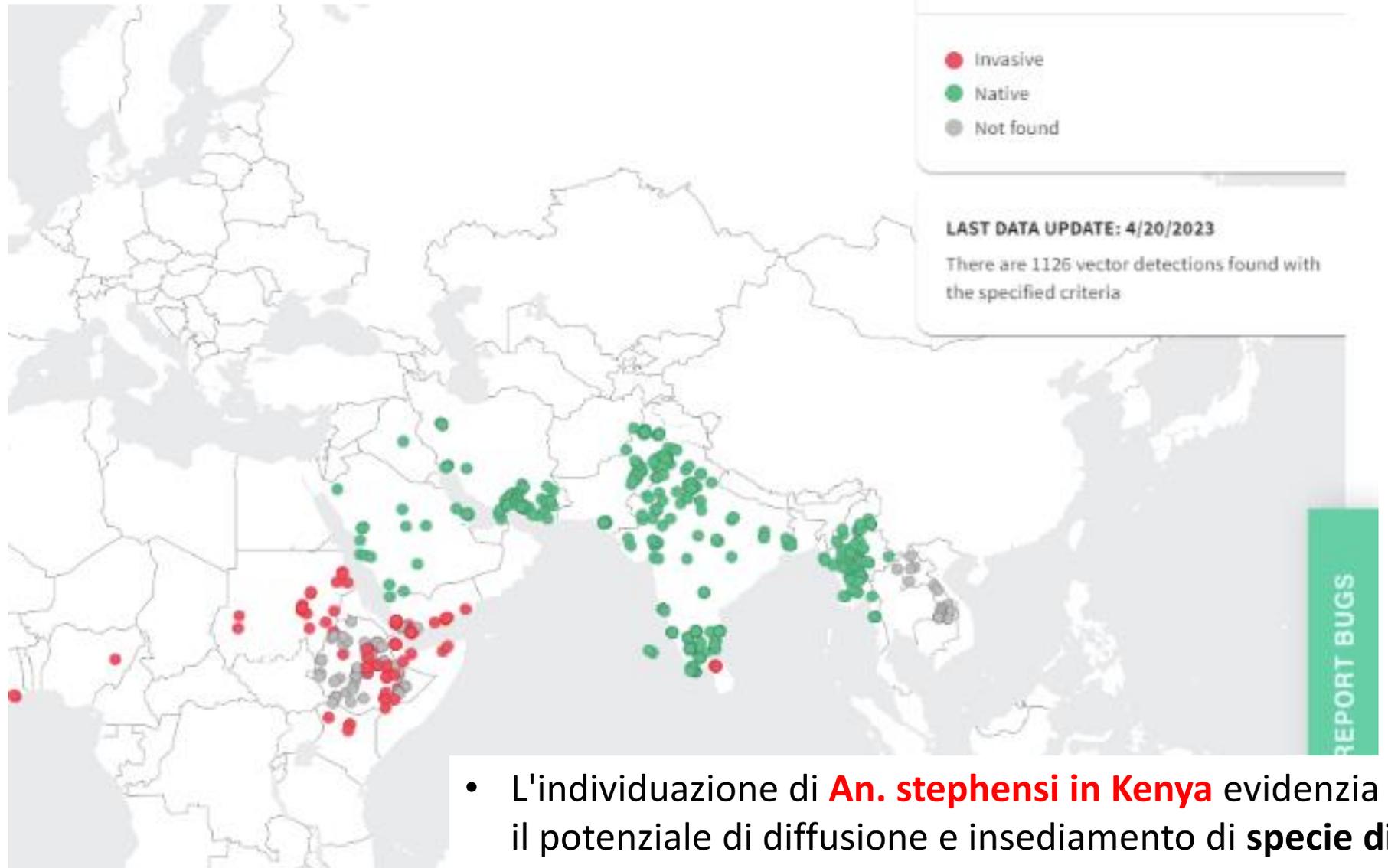
Quattro minacce biologiche ostacolano il controllo e l'eliminazione della malaria:

1. Vettori resistenti agli insetticidi



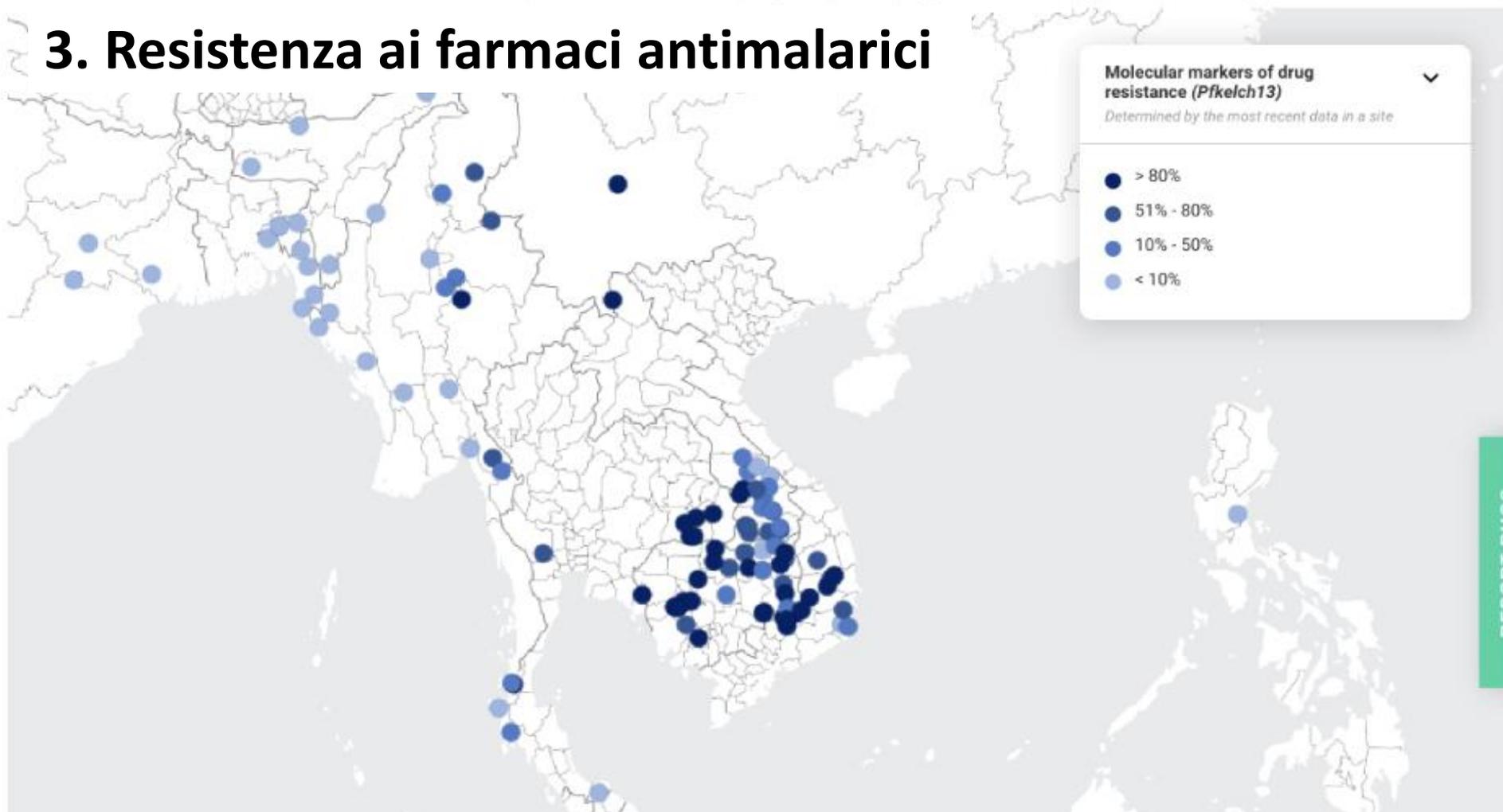
- Tra il 2010 e il 2020, 88 paesi hanno segnalato all'OMS resistenza agli insetticidi per le zanzare *Anopheles*.

2. Comparsa di specie invasive di vettori



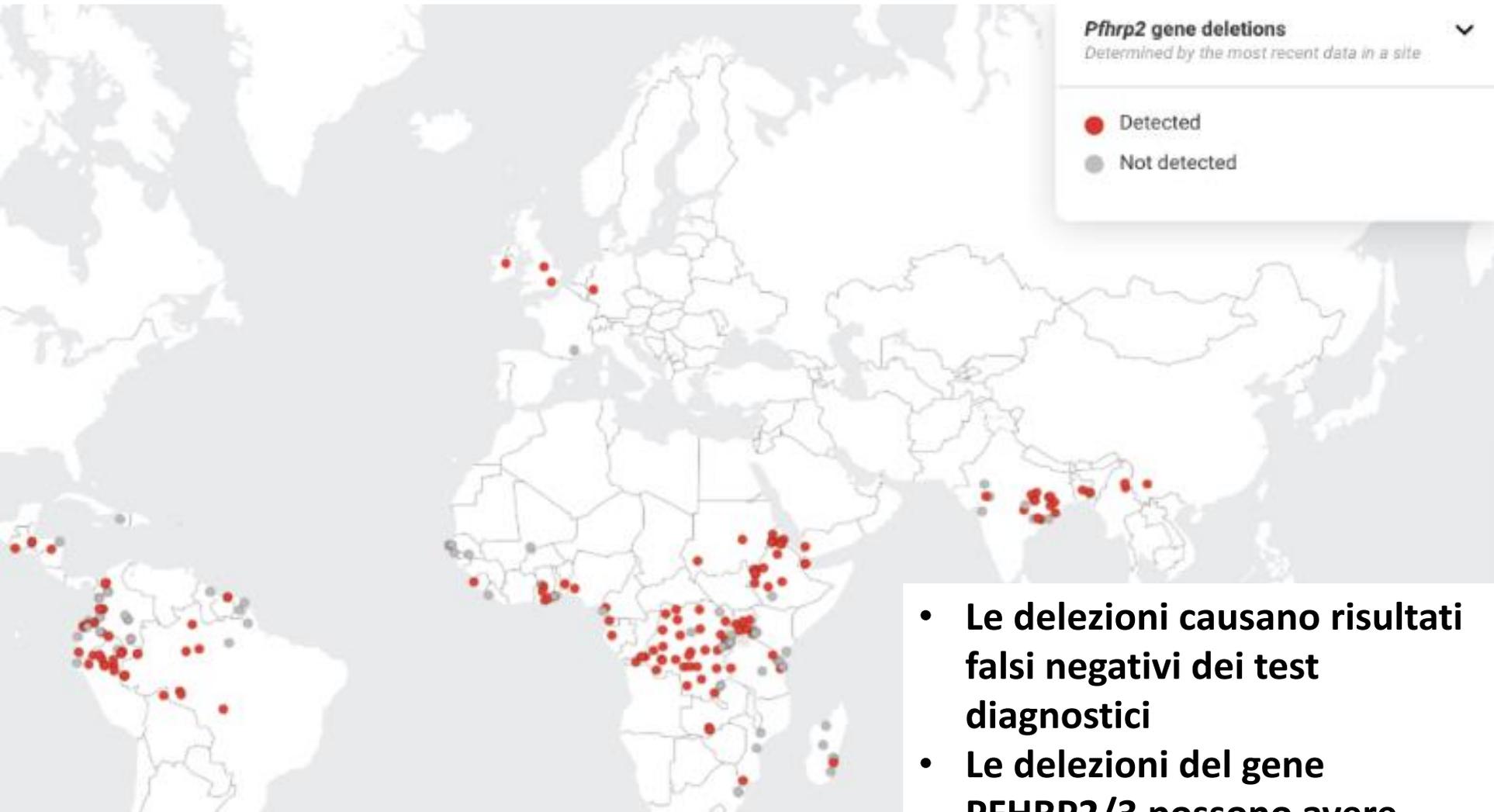
- L'individuazione di **An. stephensi in Kenya** evidenzia il potenziale di diffusione e insediamento di **specie di vettori invasivi in nuove aree geografiche.**

3. Resistenza ai farmaci antimalarici



- **Le mutazioni di PfKelch13, associate alla resistenza parziale all'artemisinina, sono ad alta prevalenza in Cambogia, Repubblica Democratica Popolare del Laos e Vietnam.**

4. Delezioni del gene PFHRP2/3 del parassita



- Le delezioni causano risultati falsi negativi dei test diagnostici
- Le delezioni del gene PFHRP2/3 possono avere implicazioni clinicamente significative

RTS,S: the first malaria vaccine

RTS,S is a portion of *P. falciparum* circumsporozoite protein fused with hepatitis B surface antigen (RTS) and combined with hepatitis B surface antigen (S) in the form of non-infectious virus-like particles produced in yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) cells by recombinant DNA technology

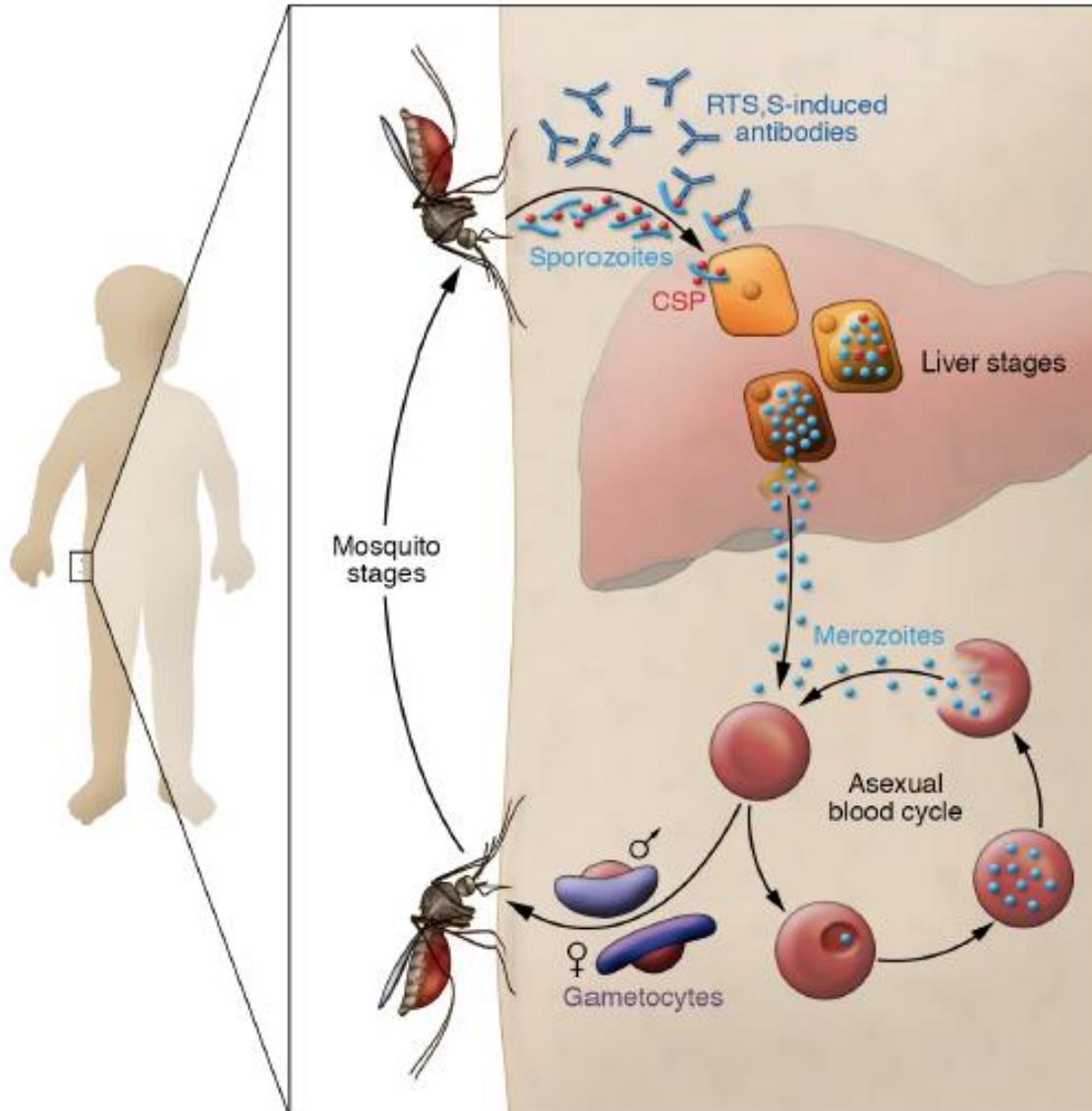
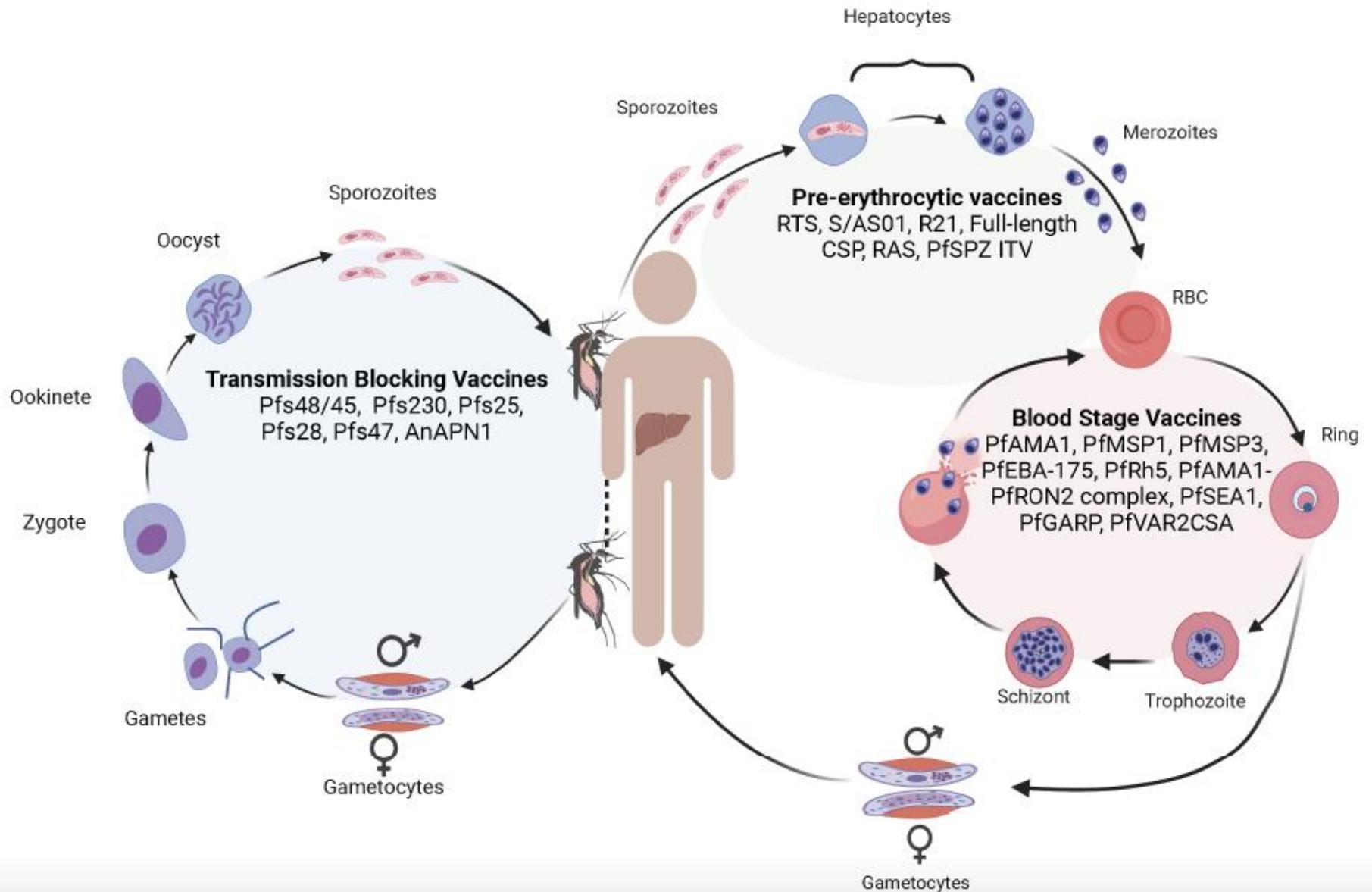


Figure 1. Impact of RTS,S vaccine on malaria infection and transmission. Vaccination with RTS,S induces antibodies against circumsporozoite protein (CSP), which is expressed by sporozoites, the infective form of *Plasmodium* that mosquitoes transmit. During infection in unvaccinated individuals, sporozoites travel to the liver, where they move through hepatocytes and differentiate to hepatic merozoites. CSP is expressed in the early liver stages, but not by liver stage merozoites. Antibodies to CSP following RTS,S vaccination immobilize the sporozoites, thereby preventing infection of hepatocytes. RTS,S-induced protection from infection and severe disease wanes over time and correlates with the level of anti-CSP antibodies. RTS,S-induced immune responses do not interfere with the infectivity of *Plasmodium* gametocytes to mosquitoes. Even following vaccination, most children will carry parasites that will infect mosquitoes; thus, transmission in the population will remain unchanged. Image adapted from Raphemot et al. (19).

Vaccino antimalarico RTS.S

- Studi di fase II e III in aree endemiche indicano che l'immunizzazione di bambini da 6 a 12 settimane e da 5 a 7 mesi **induce un'immunità protettiva che neutralizza l'infezione da sporozoit** o attenua la gravità clinica dell'infezione.
- **Uno studio di fase III in aree endemiche dell'Africa indica che l'efficacia clinica, poche settimane dopo l'ultima immunizzazione, raggiunge il 74% nei bambini tra 5 e 17 mesi e diminuisce al 28% e al 9% dopo 1 e 5 anni, rispettivamente.**
- **Nei bambini tra 6 e 12 settimane, l'efficacia raggiunge il 63% e diminuisce all'11% e al 3% dopo 1 e 5 anni, rispettivamente.**
- L'effetto protettivo di questo vaccino è di breve durata indicando che la protezione dipende da livelli elevati e prolungati di anticorpi circolanti anti CSP.

The multiple developmental stages in the complex mosquito life cycles also allows for the identification of various potential targets for vaccine development (Figure 1).



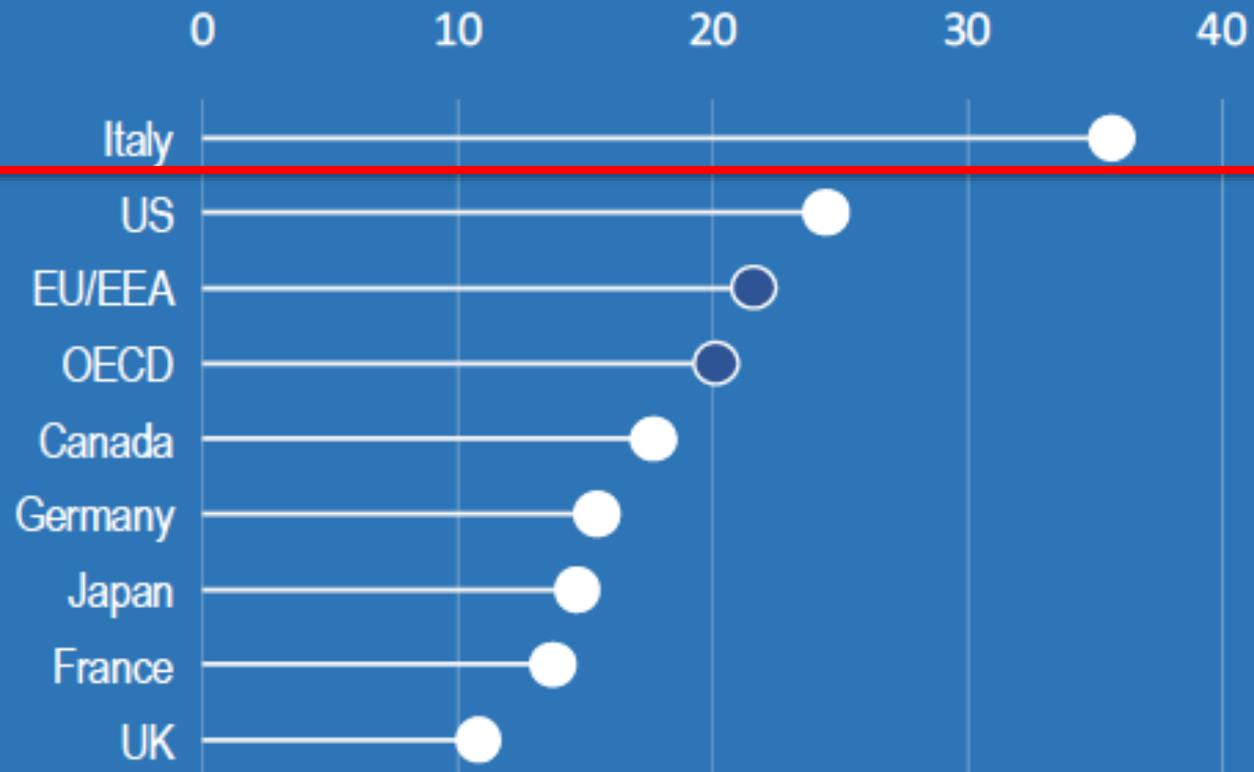
Il prossimo futuro del vaccino per la Malaria

- Un vaccino che induca un'immunità protettiva contro tutte le fasi dell'infezione parassitaria avrebbe maggiori probabilità di avere grande impatto sull'infezione, sulla morbilità e sulla trasmissione della malaria.
- **Studi in Africa indicano che i bambini in aree a moderata trasmissione, vaccinati e protetti dopo immunizzazione con RTS.S subiscono un aumento significativo di episodi di rebound di malaria clinica da 3 a 6 anni dopo, probabilmente a causa di una ridotta risposta immunitaria contro gli stadi ematici del parassita.**
- La combinazione di vaccini anti-sporozoitici e anti-stadio ematico è di fondamentale importanza.
- I vaccini anti-sporozoitici come RTS.S sono un primo passo importante nello sviluppo di vaccini multistadio che un giorno diventeranno un potente strumento per aiutare l'eradicazione della malaria

The AMR pandemic is here

One in five infections in OECD are resistant to antibiotic treatment. This will not improve without policy action.

Share of resistant infections as % of total infections in 2019



Stima della mortalità correlata alla AMR

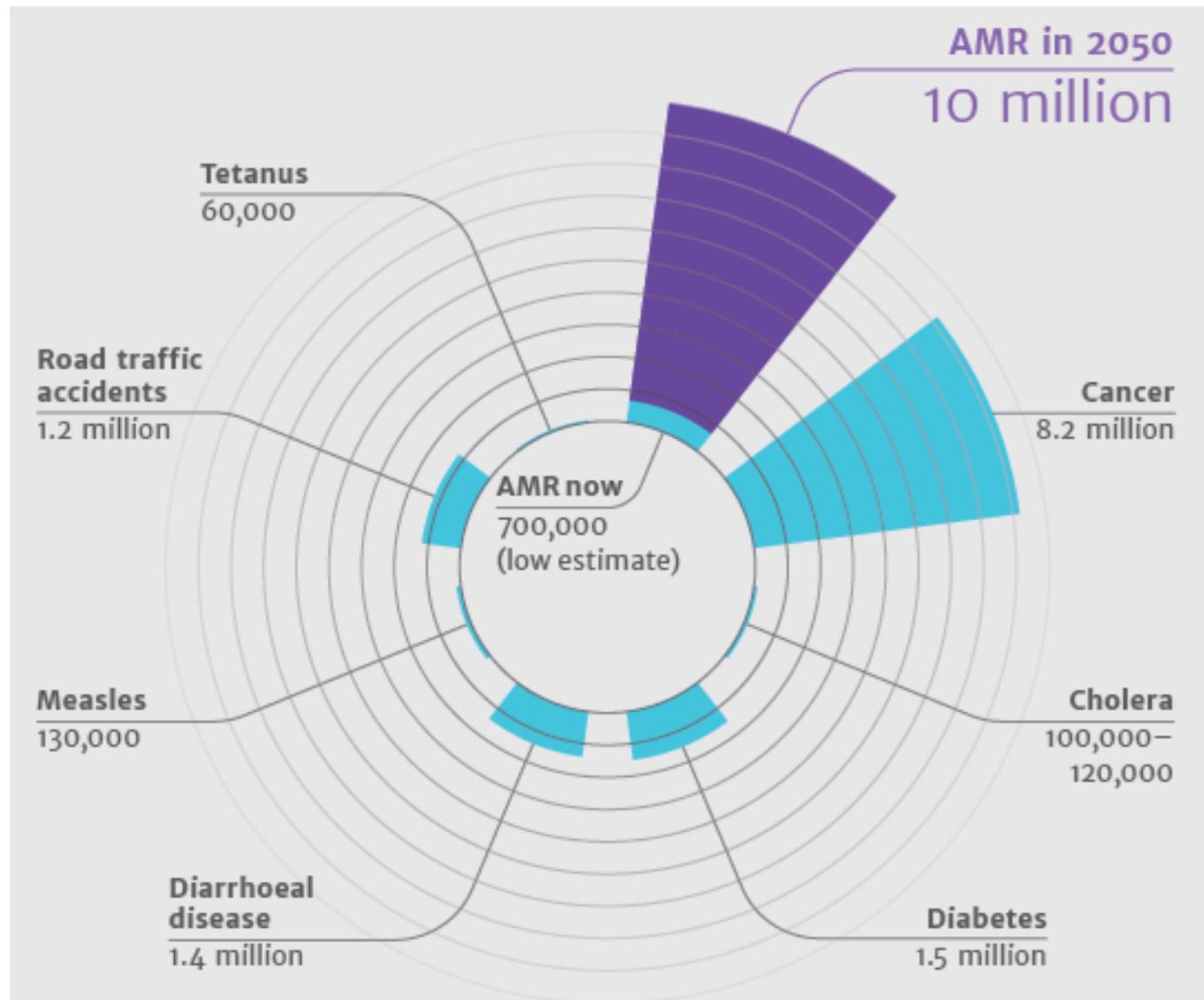


Figure 1.3. Summary of health and economic impact of AMR across the 34 countries included in the analysis



79 thousand people
lose their lives each year due to
resistant infections



32.5 million days
Spent in hospitals additionally
every year to treat resistant
infections



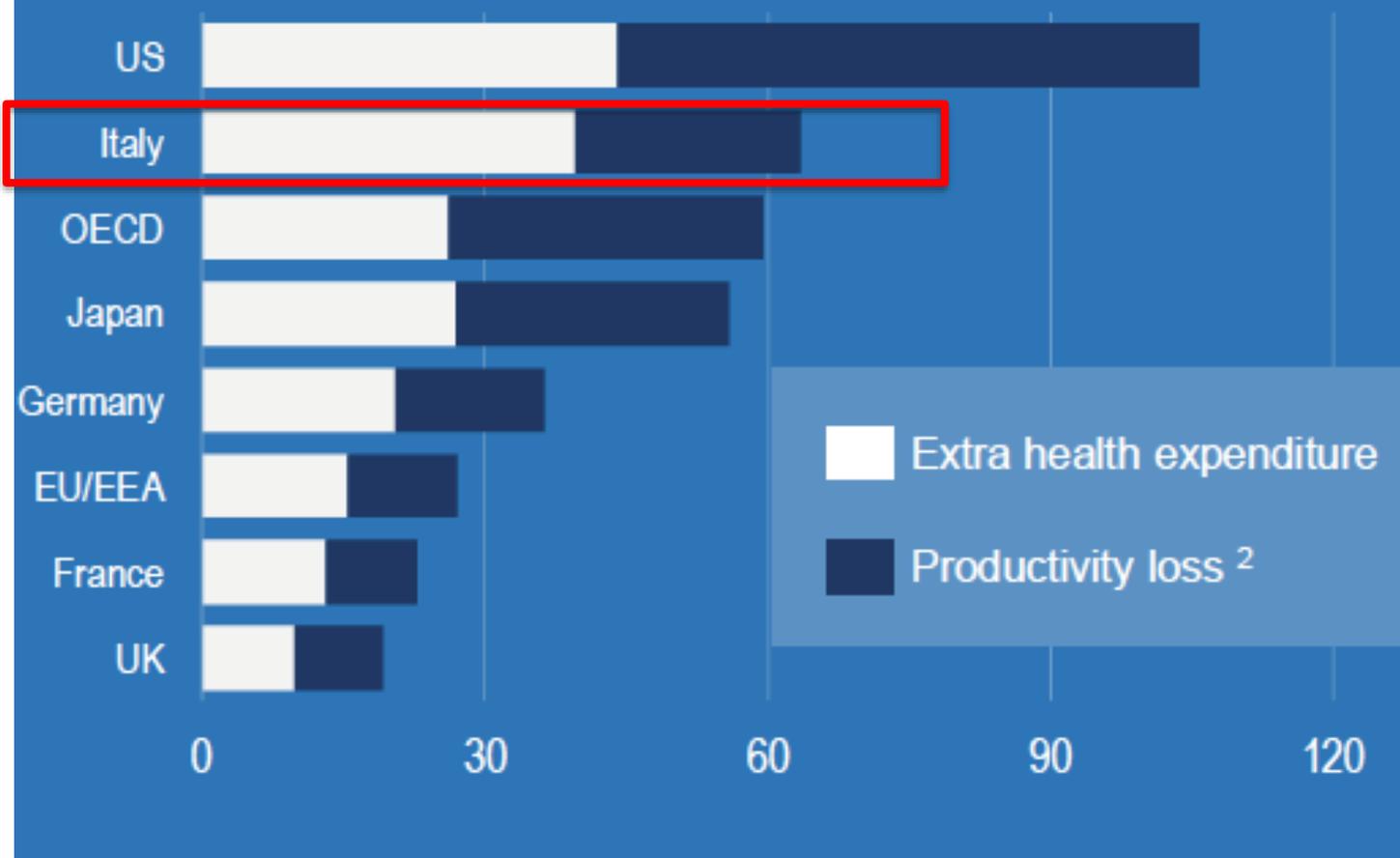
USD 28.9 billion
Spent annually to treat
complications caused by
resistant infections



USD 36.9 billion
Cost of AMR caused by reduced
workforce participation and
productivity

We pay a high price for inaction

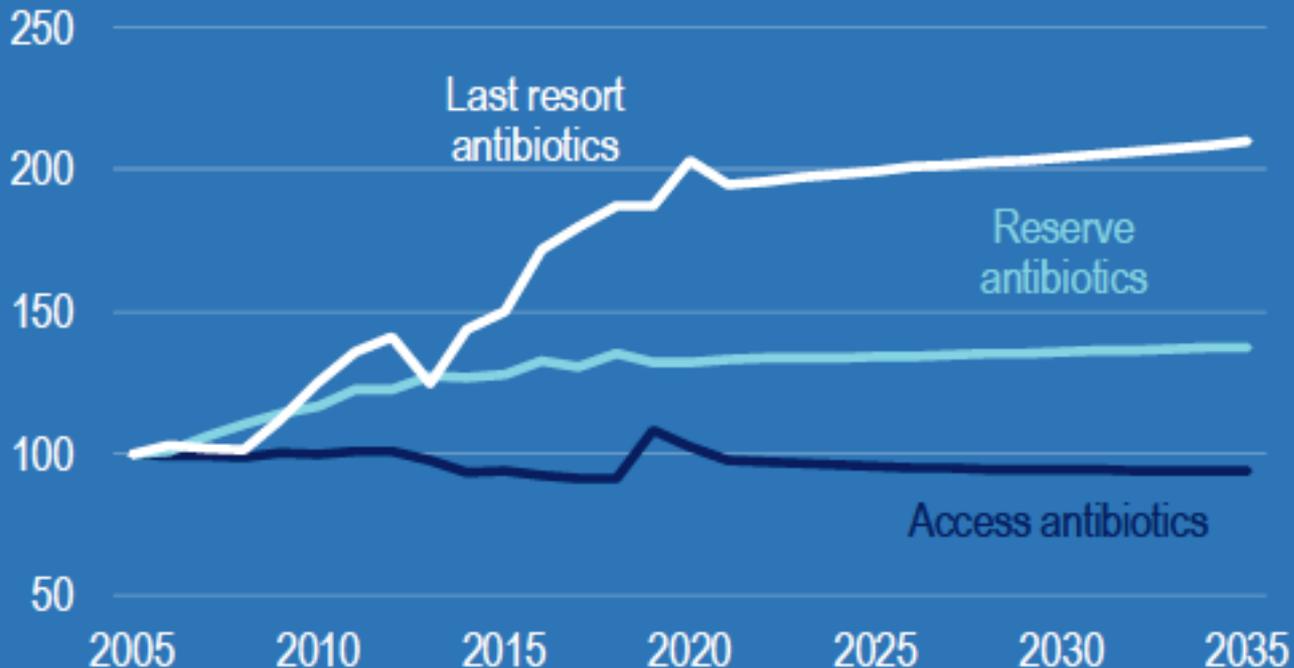
Health and labour cost of resistant infections per year up to 2050,
Per capita (USD PPP) Parità del potere d'acquisto



We are exhausting our antibiotic arsenal

Resistance to last resort drugs in OECD countries could more than double by 2035 compared to 2005.

AMR index (Average AMR in 2005 = 100)



Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Antimicrobial Resistance Collaborators*

- **4,95 M di decessi associati alla AMR batterica, inclusi 1,27 M. di decessi attribuibili.**
- **LRTIs: > 1,5 M. di decessi associati alla AMR.**
- ***E.coli*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A.baumannii* e *P. aeruginosa*, i 6 patogeni responsabili di 3,57 M. di decessi associati e di 929 000 decessi attribuibili alla AMR**
- **MRSA ha causato più di 100.000 decessi attribuibili alla AMR, mentre MDR-TB, *E coli* e *K. Pneumoniae* R-CFSP di terza generazione, *K pneumoniae* e *A baumannii* CR, *E coli* FQ-R hanno causato ciascuno dai 50.000 ai 100.000 decessi**

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Lancet 2022; 399:629-655

Antimicrobial Resistance Collaborators*

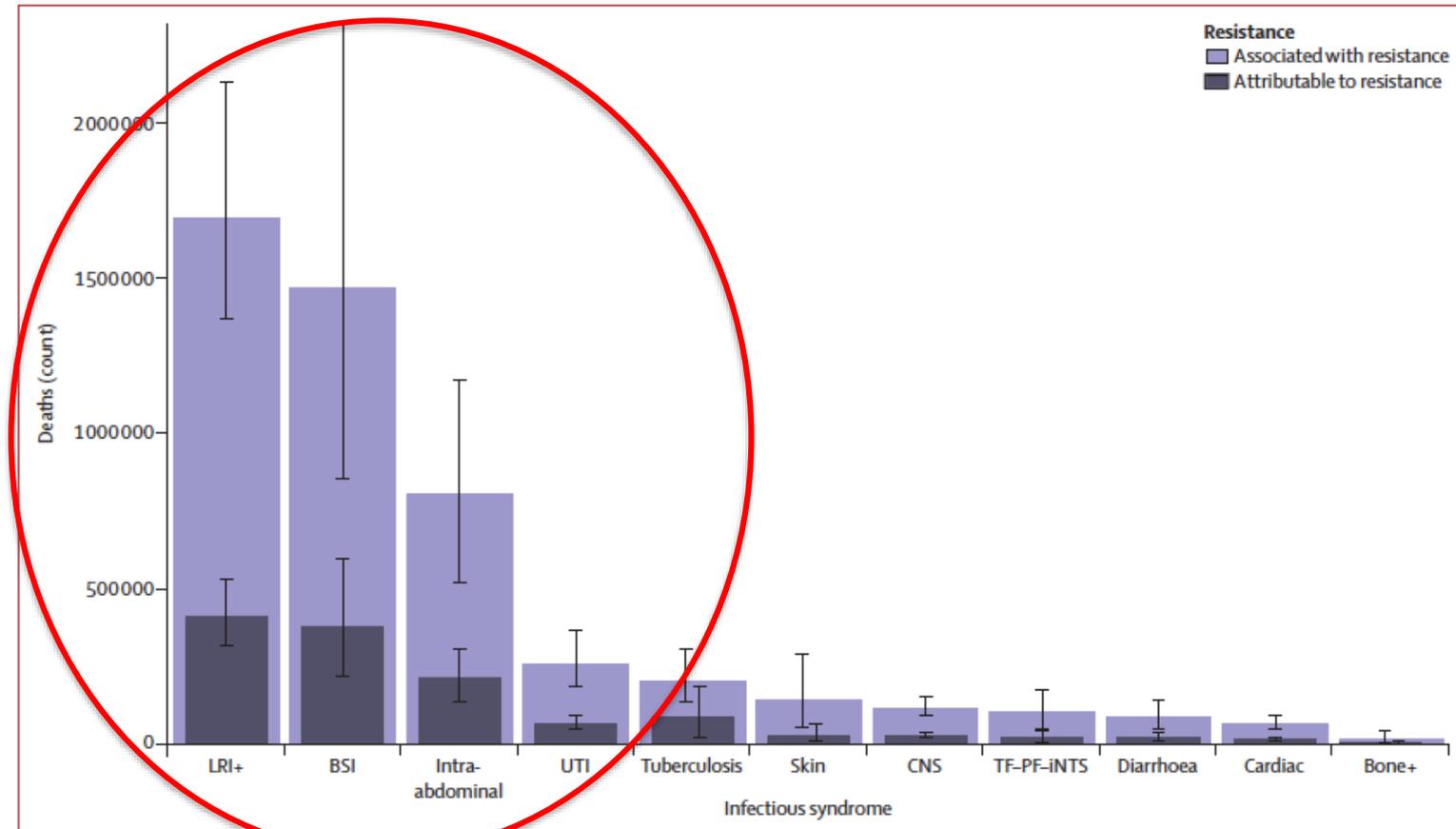


Figure 3: Global deaths (counts) attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by infectious syndrome, 2019

Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals. Does not include gonorrhoea and chlamydia because we did not estimate the fatal burden of this infectious syndrome. Bone+=infections of bones, joints, and related organs. BSI=bloodstream infections. Cardiac=endocarditis and other cardiac infections. CNS=meningitis and other bacterial CNS infections. Intra-abdominal=peritoneal and intra-abdominal infections. LRI+=lower respiratory infections and all related infections in the thorax. Skin=bacterial infections of the skin and subcutaneous systems. TF-PF-iNTS= typhoid fever, paratyphoid fever, and invasive non-typhoidal *Salmonella* spp. UTI=urinary tract infections and pyelonephritis.

One Health policies save lives and money

A multi-sectoral mixed policy package⁴ can lead to ...

Infection Control Antimicrobial Stewardship

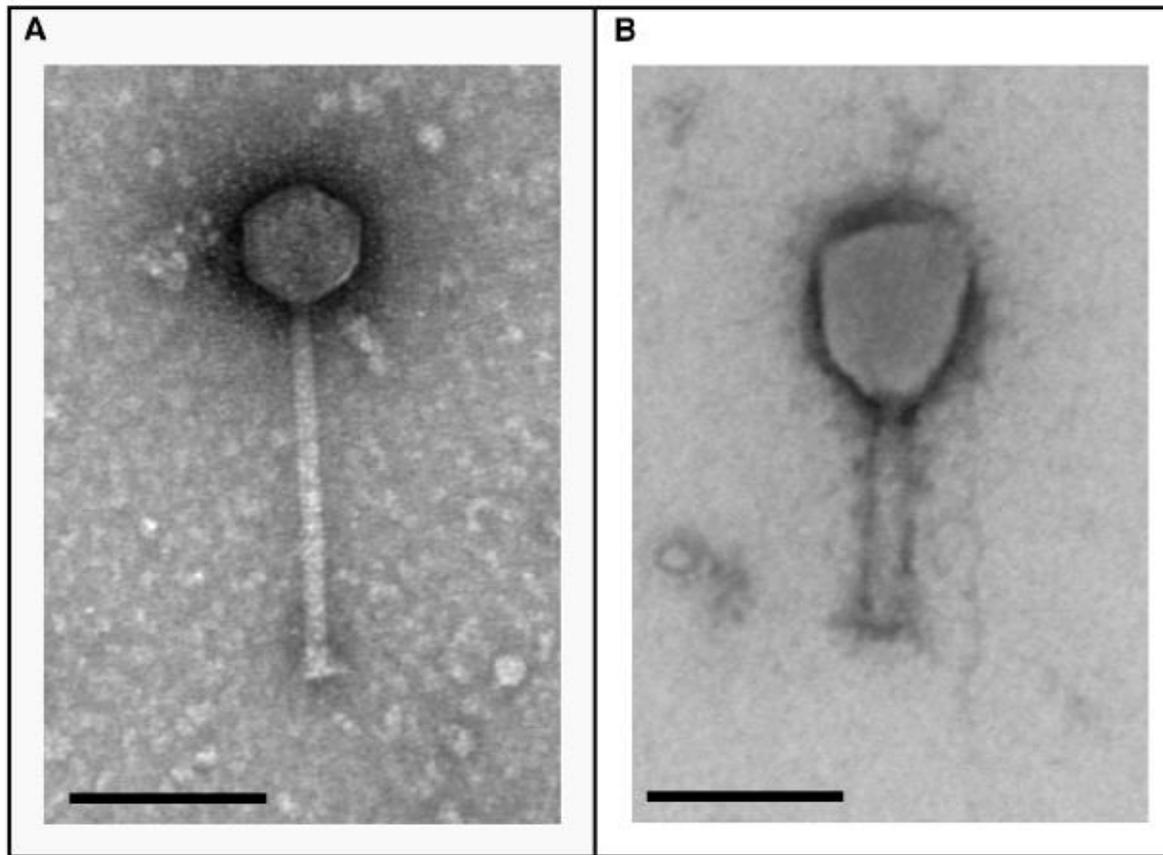
PPP: Purchasing Power Parity

* Every year up to 2050 in 34 OECD and EU/EEA countries

Lotta alla AMR: le direttrici della ricerca

- 1. Batteriofagi**
- 2. Peptidi antimicrobici (AMP)**
- 3. Batteriocine**
- 4. Anticorpi monoclonali**
- 5. Vaccini per batteri MDR**

MUDDY:
M.abscessus



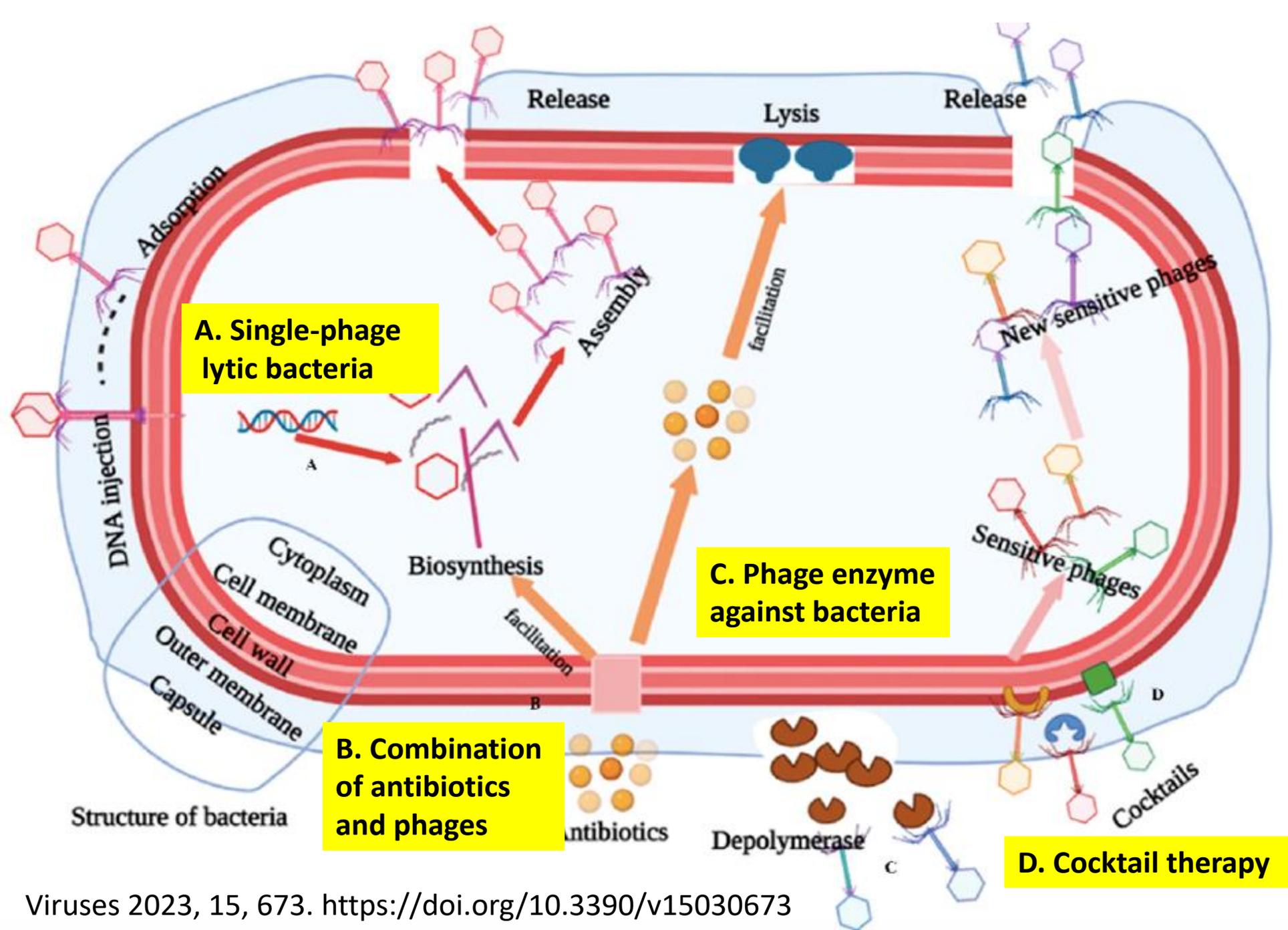
MAESTRO:
A.baumannii

Figure 1. Examples of therapeutically useful phages

(A and B) Bacteriophages Muddy (A) and Maestro (B) have been used to treat *M. abscessus* and *A. baumannii* infections, respectively. Muddy has a siphoviral morphotype with an icosahedral capsid containing the dsDNA genome and a flexible non-contractile tail; Maestro has a myoviral morphology with a contractile tail. Structures at the tail tips of these phages recognize specific receptors on the bacterial cell surface. Scale bars, 100 nm. Images courtesy of Graham Hatfull and Adriana Carolina Hernandez.

1. Batteriofagi

- **I batteriofagi, virus parassiti dei batteri, mostrano un significativo effetto battericida, in particolare i fagi litici**
- La terapia fagica per le infezioni batteriche è stata proposta da Félix d'Hérelle, batteriologo franco-canadese (1917).
- E' stata cura standard in URSS per oltre 80 anni.
- Abbandonata per decenni, registra ora una rivitalizzazione
- I fagi possono essere combinati con gli antibiotici, o con altri fagi specifici per altri batteri ospiti.
- Un potenziale vantaggio della terapia fagica è la sua elevata selettività, che riduce gli effetti collaterali, principalmente l'effetto disbiotico sul normale microbiota.
-
-



1. Batteriofagi

-
- Gli studi clinici che valutano il ruolo di vari preparati fagici per il trattamento delle infezioni batteriche MDR sono in incremento in Europa, UK, Australia
- Iniziano ora anche sperimentazioni cliniche di fagi geneticamente modificati e sintetici, ma devono verificare la sicurezza.
- **Molti paesi (USA, Belgio, Francia, Svezia, Australia e UK), hanno creato un "percorso parallelo" per l'uso compassionevole della terapia fagica quando le opzioni antibiotiche hanno fallito.**

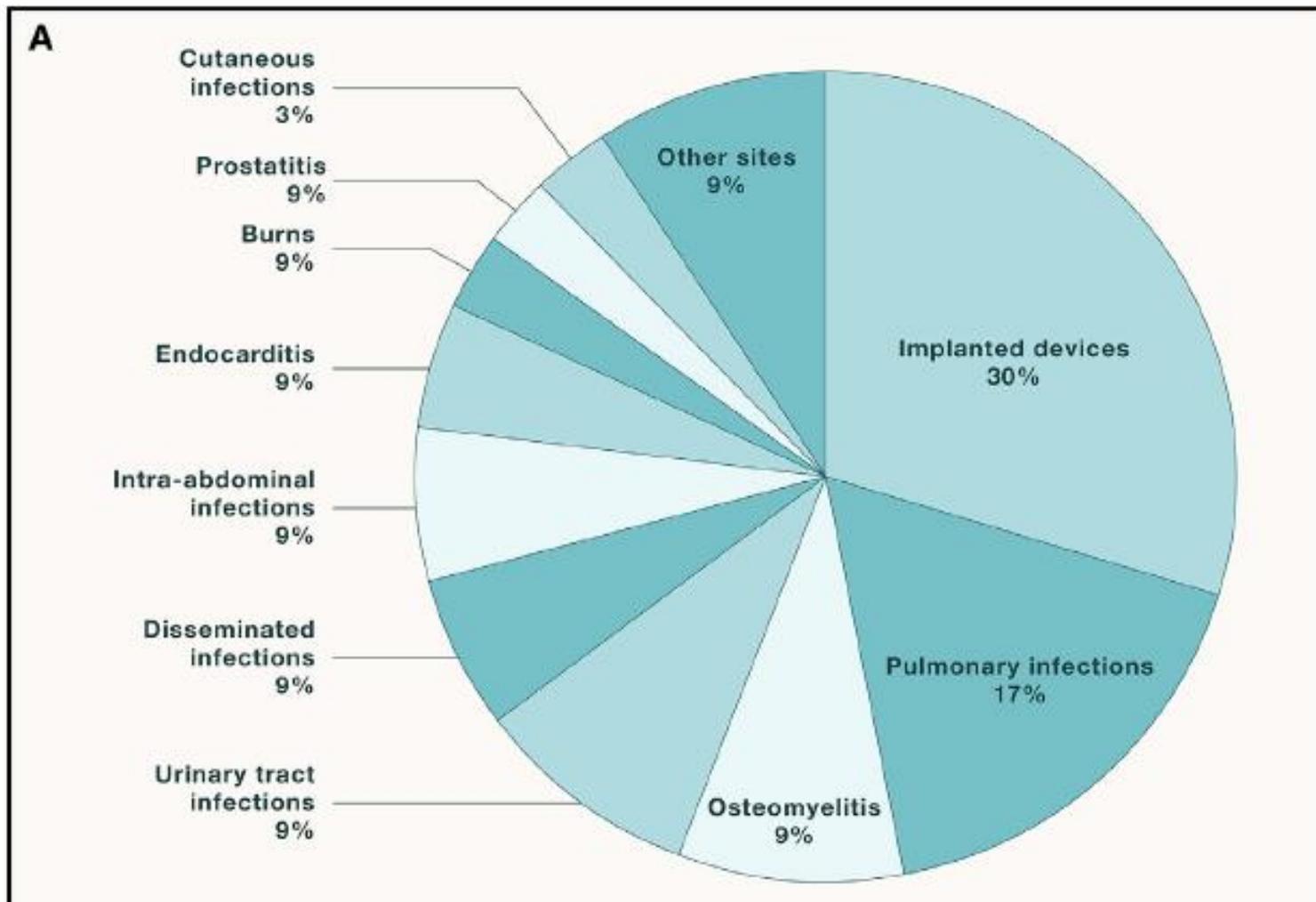
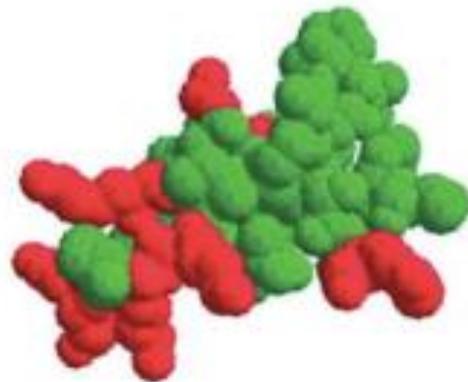


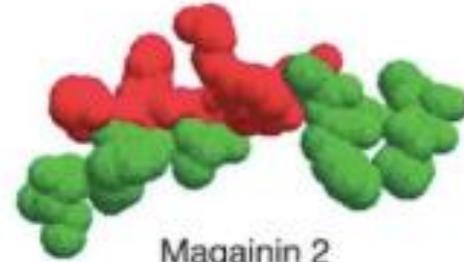
Figure 2. Phage therapy reports and phage studies by year listed

(A) Case reports of phage therapy since 2000. A PubMed search was performed on September 22, 2022, using the search terms “(bacteriophage) AND (therapy) AND (case report).” Sites of infection in each of the 70 cases reported in 53 manuscripts are depicted.

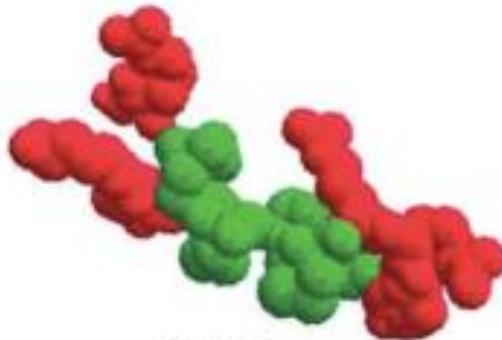
2. Peptidi antimicrobici



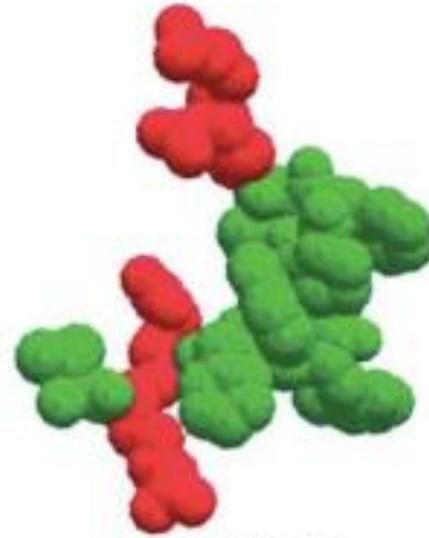
Human α -defensin 3



Magainin 2



Protegrin



Indolicidin

Figura 3 – Struttura di alcuni peptidi antimicrobici

2. Peptidi antimicrobici (AMPs)

- **Antimicrobial Peptides, (AMPs) sono piccole molecole proteiche costituite da 12-50 AA largamente diffuse in natura**
- Svolgono un ruolo nella immunità innata o naturale
- **Sintesi ribosomiale, attività battericida verso batteri, Candida e alcuni virus.**
- Alterazione della membrane cellulari delle cellule bersaglio
- Alcuni peptidi interagiscono direttamente con bersagli intracellulari (DNA e/o RNA) inibendo funzioni vitali per la cellula.
- Altri AMPs sono in grado, in presenza di agenti patogeni, di inibire la risposta pro-infiammatoria dell'ospite e/o stimolare le reazioni immunitarie di difesa.

Peptide CSM5-K5

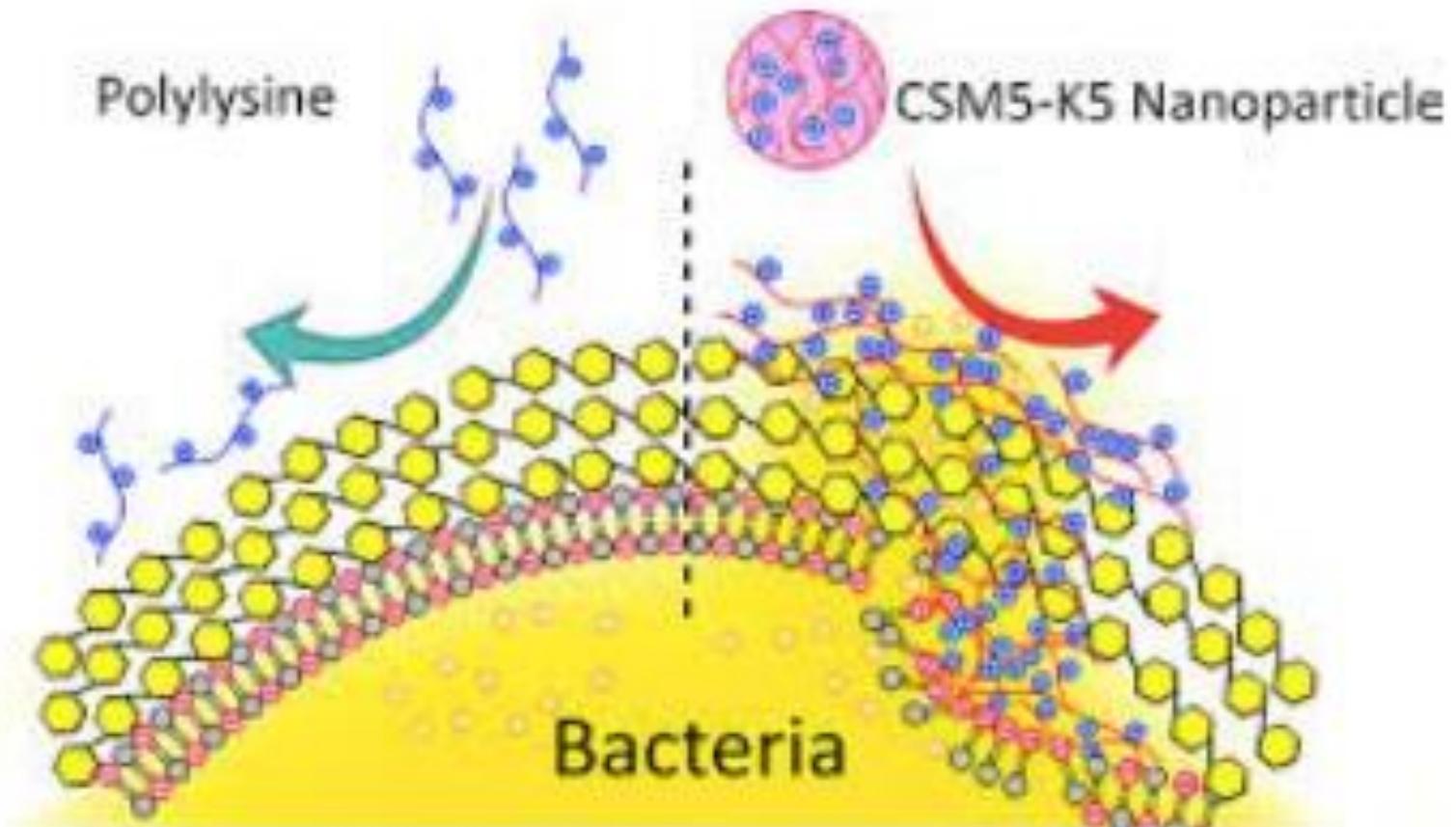


Figura 5 – Peptide sintético antimicrobico CSM5-K5

Peptide CSM5-K5

- **Ricercatori di Singapore hanno sintetizzato un peptide che agisce sul fattore di resistenza batterica, rendendoli nuovamente suscettibili agli antibiotici.**
- Il peptide **CSM5-K5**, è basato sul chitosano, uno zucchero che si trova nei gusci dei crostacei.
- Assomiglia alla parete cellulare batterica e per questo si può incorporare in quest'ultimo.
- **Aggiunto agli antibiotici resistenti determina la scomparsa della resistenza antibiotica.**
- **Il peptide è stato testato su biofilm di *MRSA*, *E.coli MDR*, *VRE*, con effetti positivi**
- Nessuno dei batteri ha sviluppato resistenza al peptide.

3. Batteriocine

- Le batteriocine sono il prodotto di alcuni batteri, alcuni dei quali di interesse lattiero-caseario.
- Sono in grado di inibire l'attività di alcuni batteri, sia resistenti che sensibili agli antibiotici.
- La Nisina (prodotta da *Lactobacillus lactis*) è un additivo alimentare con effetto antibatterico contro sporigeni Gram-positivi appartenenti a *Clostridium* spp. e *Bacillus* spp.
- *Bacillus* spp. producono un'ampia gamma di sostanze antimicrobiche, tra cui le batteriocine, classificate in tre classi: **Classe I: antibiotici o peptidi modificati (le batteriocine meglio caratterizzate); Classe II: peptidi non modificati; Classe III: batteriocine con p.m. superiore a 10 kDa**

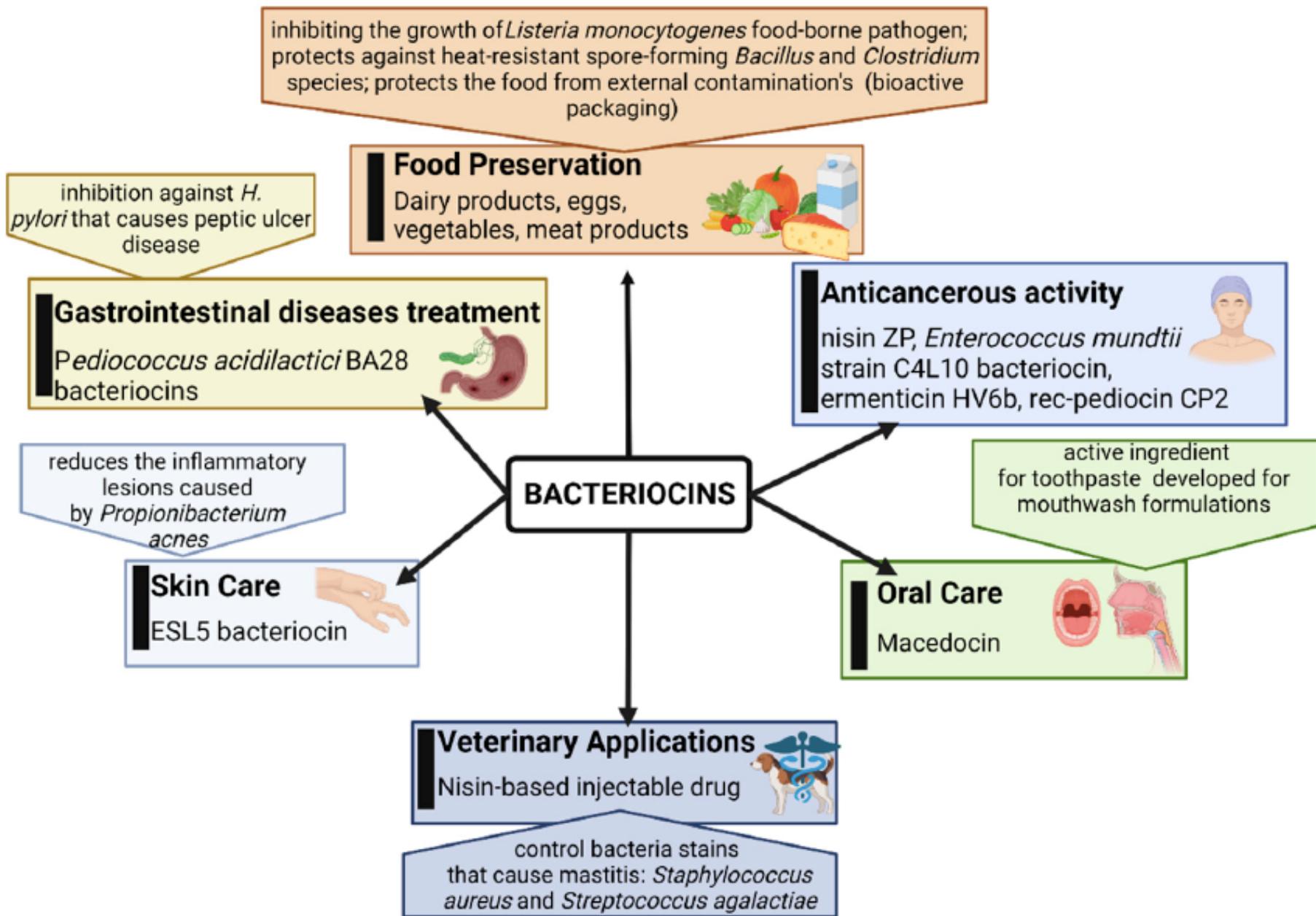


Figure 1. Commercial bacteriocins and their applications (original, BioRender design).

3. Batteriocine

- Le batteriocine hanno vari meccanismi d'azione (formazione dei pori, disintegrazione cellulare, vescicolarizzazione del protoplasma con effetto battericida)
- **L'elveticina-M è una batteriocina di classe III prodotta da *Lactobacillus crispatus*, con attività antimicrobica contro *S. aureus*, *S. saprophyticus* ed *E. cloacae***
- Batteriocine sintetizzate da *Bacillus* spp. manifestano uno spettro di attività ampio, inibendo Gram-positivi, Gram-negativi, e lieviti

4. Anticorpi monoclonali antibatterici

- La terapia con anticorpi monoclonali (mAbs) ha aperto una nuova era, dal cancro alle malattie infettive.
- L'isoforma IgG è la terapia più utilizzata, per la sua lunga emivita, l'abbondanza sierica e la presenza del dominio Fc, che può essere facilmente ingegnerizzato.
- **Gli anticorpi monoclonali rappresentano una nuova opzione terapeutica che può integrare o sostituire (?) gli antibiotici per i batteri MDR.**
- Pochissimi anticorpi monoclonali hanno superato gli studi clinici e **solo tre anticorpi monoclonali sono stati approvati dalla FDA.**

Table 1. Passive immunization preclinical and clinical trials

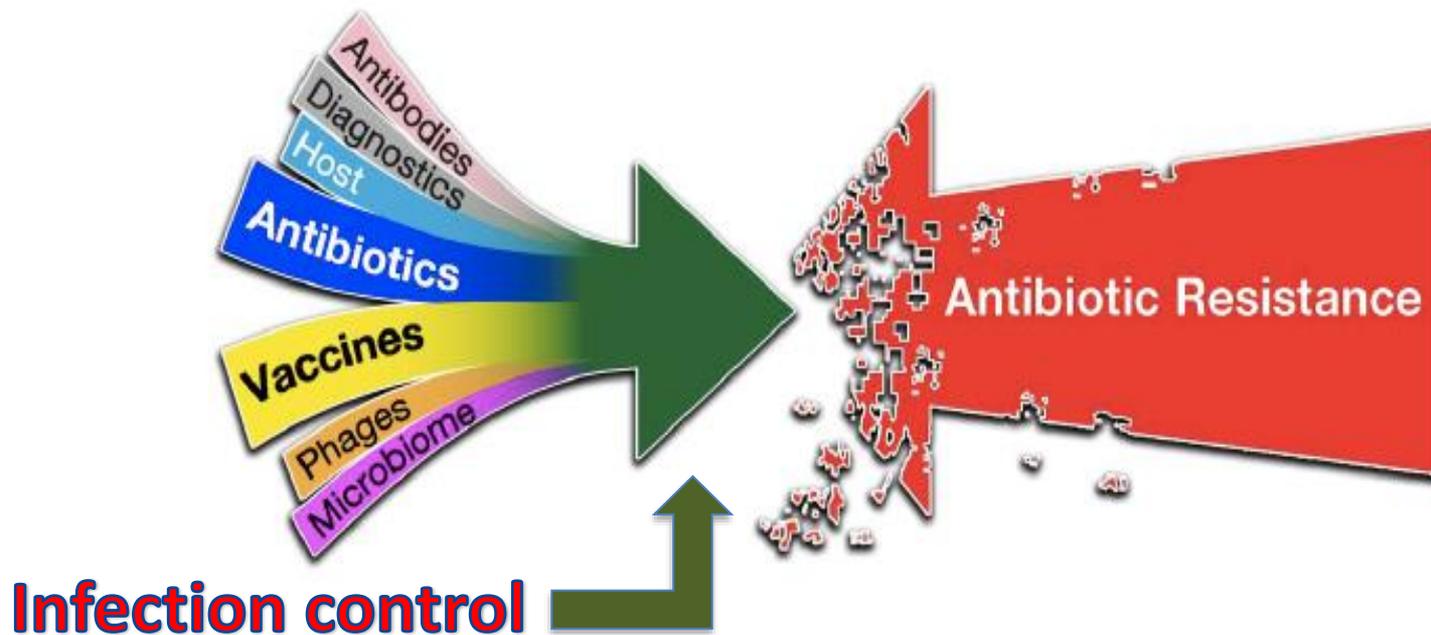
Bacteria	Antibody Format	Immunogen	Clinical Trial	Results	References
	Monoclonal	Tefibazumab (surface-expressed adhesion protein clumping factor A)	Phase II (NCT00198302) randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with the objective of <i>S. aureus</i> bacteremia treatment.	Well tolerated, with safety profile similar to other monoclonal antibodies. Further trials are necessary for dose range and efficacy	[67]
<i>B. anthracis</i>	Monoclonal	Raxibacumab (Toxin)	FDA approved	Approved for treatment of anthrax inhalation as a result of <i>B. anthracis</i> .	[50]
	Monoclonal	Obiltoxaximab (Toxin)	FDA approved	Approved for treatment of anthrax inhalation as a result of <i>B. anthracis</i> .	[51]
<i>M. tuberculosis</i>	Monoclonal	Human monoclonal IgA 2E9 and Interferon- γ	Preclinical	Reduction of 50-fold of lung bacterial load when applied at the time of infection	[68]

Bacteria	Antibody Format	Immunogen	Clinical Trial	Results	References
Gram-positive bacteria					
<i>C. difficile</i>	Polyclonal	Anti-toxin B goat antibodies	Preclinical	Hamsters challenged with toxin B showed survival rates of 98%	[106]
	Monoclonal	Bexlotoxumab (Enterotoxin B)	FDA approved	Approved for reduction of recurrence of infection	[52]
	IgY	IM-01 (Toxin A and B and spore preparation)	Phase II (NCT04121169) Randomized, parallel assignment, open-label trial	Clinical improvement and no relapse of infection	[79]
	Single-domain antibodies	Tetravalent and bispecific tandem linked molecule of four VhH against toxin A and B	Preclinical	Protect mice from a lethal systemic challenge of a mixture of both toxins and reverse infection in mice	[105]
	Single-domain antibodies	4 VhHs from lamas against toxin B expressed on the surface of <i>Lactobacillus</i>	Preclinical	Delayed death of the hamsters challenged	[102]
	Polyclonal	Altastaph (capsular polysaccharides)	Phase II (NCT00063089) double-blind, placebo-controlled trial	Not powered to show efficacy, safety profile suggests that Altastaph may be an effective adjunct to antibiotics	[42]
<i>S. aureus</i>	Polyclonal	Veronate® (surface adhesin)	Phase III trial (NCT00113191) double-blind, comparing the safety and efficacy versus placebo	Exhibited no effect in reduction of <i>S. aureus</i> prevention of late-onset sepsis in very low birth weight infants	[43]
	Monoclonal	DSTA4637S (human anti- <i>S. aureus</i> IgG1 allied with a novel rifamycin-class antibiotic)	Phase I (NCT02596399) randomized, double-blind, placebo-controlled, single-ascending-dose	Safety and pharmacokinetic profile favorable for development of new therapeutic	[66]

5. Vaccini per batteri MDR

- Sfruttano il metodo della **vaccinologia inversa** per sviluppare vaccini a subunità con effetti collaterali minimi.
- Il metodo prevede la vaccinazione del paziente contro gli epitopi conservati e immunogenici ed i determinanti antigenici dei batteri.
- La strategia di integrazione in silicio della vaccinologia inversa e dell'immunoinformatica identifica epitopi conservati e immunogenici che potrebbero essere incorporati nei vaccini multi-epitopo di prossima generazione, come **i vaccini a proteine ricombinanti, a DNA o a mRNA.**
- **Sperimentazioni in corso: *C.difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus***

AMR control require joining forces



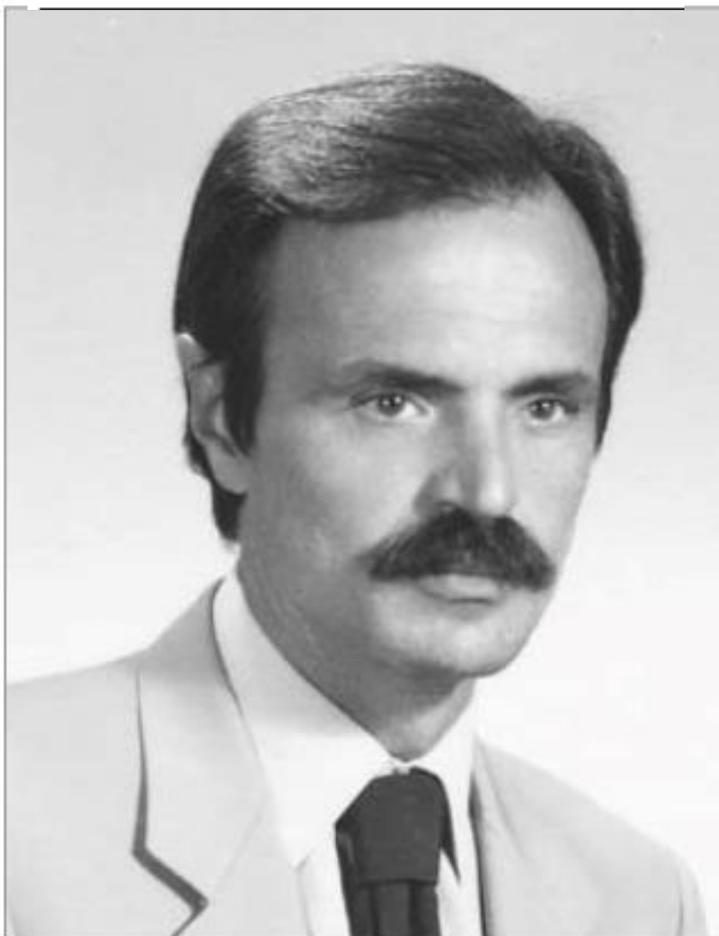
Le sfide (alcune) che ci attendono

- **Malaria, TB ed HIV/AIDS**
- **Resistenza antimicrobica (AMR)**
- **Ruolo della IA**
- **Riforma del corso di studi in Medicina e Chirurgia (accesso, scuole di specializzazione)**
- **Salvare/rilanciare la nostra disciplina (trasversalità in ospedale, presenza nel territorio etc.)**
- **Preservare il SSN universalistico e gratuito (evidenza, appropriatezza, efficacia, salute, risparmio) e rivederne l'equilibrio con i 21 SSR**

Il rilancio della ricerca clinica applicata in Italia 1985-2005

*neutropenia febbrile, infezioni fungine invasive,
nuovi antibiotici ed antifungini*

Piero Martino (1946–2007)



Albano Del Favero 1939-2023



Albano Del Favero

Ai giovani (...ma anche a tutti gli altri)

- **Le virtù del buon clinico: curiosità, umiltà, tenacia**
- **La stella polare per qualsiasi scelta assistenziale: l'interesse del malato**
- **La sequenza virtuosa nei PDT: evidenza, appropriatezza, efficacia, salute, risparmio**