

13. Novembre

## Antifungini killer: uccidono senza effetti collaterali tossici

*Un serial killer raramente cambia metodo*

Lindy Booth

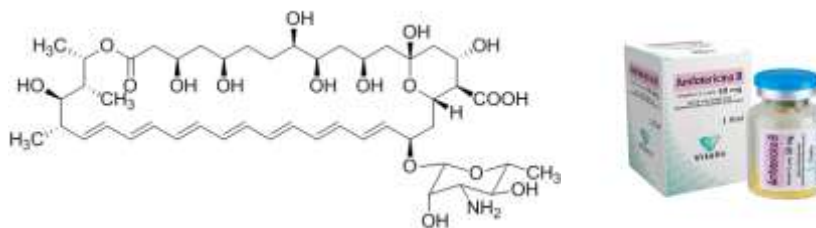
in Jeff Wadlow, Nickname: Enigmista, 2005

In tutto il mondo, le *malattie fungine* uccidono circa **1,5 milioni di persone ogni anno**, più o meno la stessa cifra della *tubercolosi* o della *malaria*.



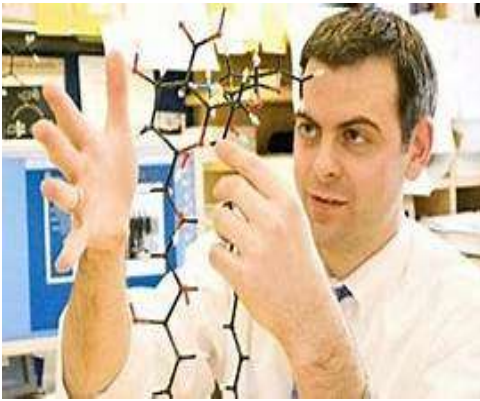
Per una terapia efficace a differenza degli antibiotici, dove sono disponibili dozzine di classi di farmaci efficaci, ci sono solo *tre classi* di antifungini, e ciascuna deve affrontare problemi di tossicità, crescente resistenza o efficacia limitata.

**L'amfotericina B (AmB)** antifungina è un farmaco vecchio ma efficace: ha salvato molti pazienti affetti da COVID-19 il cui sistema immunitario compromesso non era riuscito a fermare le infezioni fungine secondarie.

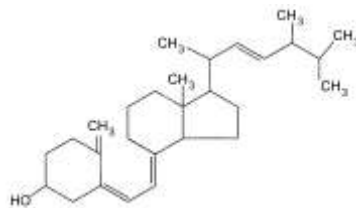


Ma a volte causa danni renali potenzialmente letali. Ora, dopo più di un decennio di indagini su questa tossicità, i ricercatori non solo hanno trovato una spiegazione, ma l'hanno utilizzata per ideare una potente alternativa antifungina senza effetti collaterali evidenti nei topi e nelle cellule umane.

**L'AmB**, prodotto da un batterio *Streptomyces*, fu isolato per la prima volta nel 1955 dai terreni vicino al fiume Orinoco in Venezuela. Ma è stato solo nel 2012 che i ricercatori guidati da **Martin Burke** dell'*Università dell'Illinois Urbana-Champaign (UIUC)*.



hanno scoperto che uccide i funghi privandoli dell'**ergosterolo**,



un supporto strutturale chiave delle membrane cellulari uno sterolo strettamente correlato al **colesterolo** che svolge più o meno la stessa funzione nelle cellule umane.



E **Burke** e i suoi colleghi hanno scoperto che **l'AmB** probabilmente causa danni renali rimuovendo il **colesterolo** dalle membrane delle cellule renali e indebolendole.

**L'AmB** ha una struttura complessa da realizzare in laboratorio. Ma nel 2015, **Burke** e i suoi colleghi hanno riferito su *Science* di aver sviluppato una "macchina robotica" capace di sintetizzare nuovi composti farmaceutici a partire da centinaia di elementi costitutivi molecolari prefabbricati.

La *macchina* ha permesso al team di **Burke** di costruire e testare rapidamente analoghi **dell'AmB**, ciascuno con una leggera modifica alla sua struttura chimica, per vedere se qualcuno aveva una tossicità ridotta.

Un composto inizialmente promettente, abbreviato **AmBMU**, era più sicuro ma alla fine si è rivelato meno efficace negli studi sugli animali. "Abbiamo spinto troppo oltre il pendolo", afferma **Burke**. "Ci siamo sbarazzati della tossicità ma abbiamo perso la potenza." **Burke** e il suo team rivedendo la progettazione hanno scoperto che la potenza inferiore **dell'AmBMU** non era tanto dovuta a un legame più debole tra esso e **l'ergosterolo**, ma al ritmo più lento con cui la molecola eliminava il componente della membrana. *I funghi come il lievito "potrebbero produrre nuovo ergosterolo più velocemente di quanto potremmo rimuoverlo", afferma Burke.*

Il team di *Burke* utilizzano la sua macchina di sintesi, ha generato più di 200 analoghi aggiuntivi. Alla fine, lo scambio di posizione di un **atomo di idrogeno** e di un **gruppo ossidrilico** sulla struttura portante della molecola ha bloccato la sua capacità di legarsi al colesterolo. Inoltre è stato anche modificato un **gruppo carbossilico** nella parte inferiore della molecola, accelerando la velocità con cui l'antifungino rimuove gli ergosteroli.

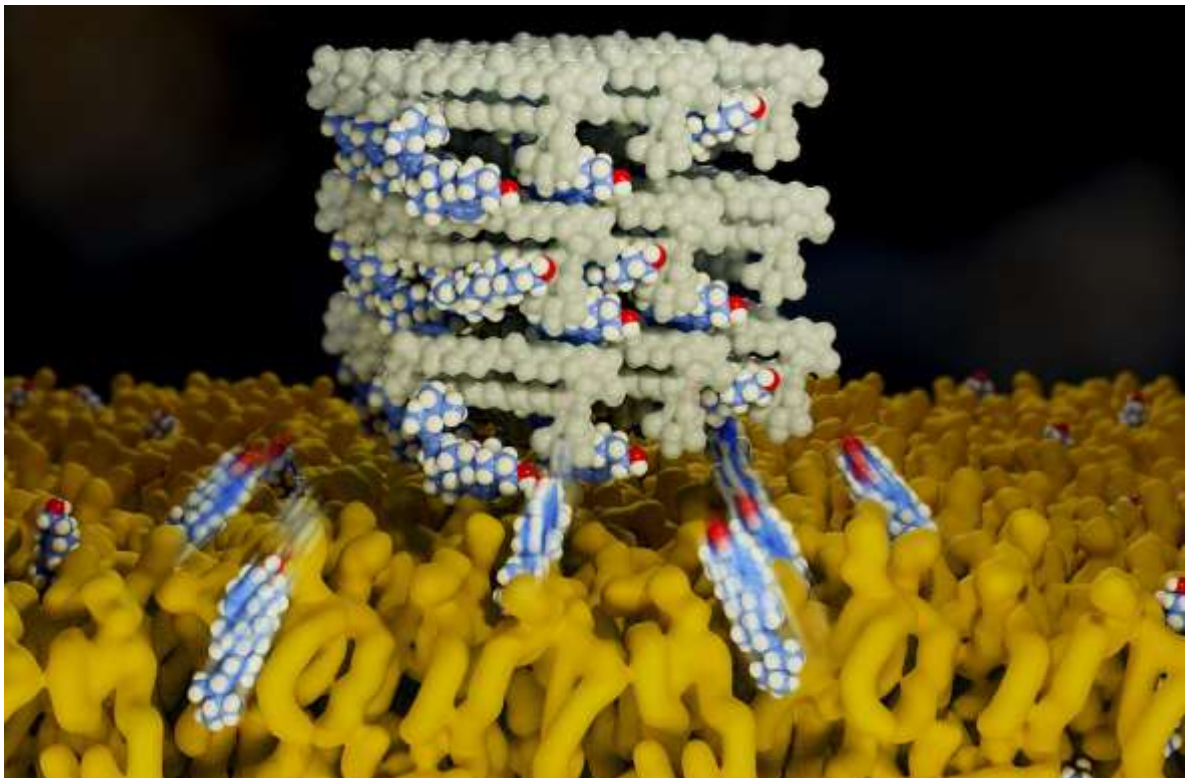
Oggi su *Nature*, *Burke* e i suoi colleghi riferiscono che nelle colture cellulari il composto, denominato **Am-2-19**, è efficace almeno quanto **l'AmB** se non di più, nell'uccidere più di 500 diverse specie fungine.

*Maji A et al. Tuning sterol extraction kinetics yields a renal-sparing polyene antifungal. Nature. 2023 Nov 8.*

Studi sui topi hanno dimostrato che **l'Am-2-19** ha contrastato tre infezioni fungine comuni e difficili da trattare senza segni di tossicità, anche a dosi elevate.

E i test sul sangue umano e sulle cellule renali non hanno prodotto segnali di allarme.

**Am-2-19** è stato concesso in licenza a **Sfunga Therapeutics**, che ha lanciato uno studio di fase 1 sulla sicurezza umana in Nuova Zelanda.



**L'Amfotericina B** forma strutture simili a impalcature (verde chiaro) che uccidono le cellule fungine espellendo componenti molecolari strappando via molecole (blu, bianche e rosse) che stabilizzano le loro membrane cellulari.

Al di là della speranza che **l'Am-2-19** possa costituire una forma più sicura di **AmB**, *Burke* afferma che la stessa strategia di individuare le interazioni molecolari chiave potrebbe aiutare a disintossicare altri antifungini che appartengono alla stessa classe dell'**AmB** e sono già sul mercato. Molti di questi composti funzionano attraverso lo stesso meccanismo di rimozione dell'ergosterolo e sono altrettanto tossici. E la macchina di sintesi del gruppo potrebbe aiutare a scoprirli rapidamente.

# Un "cavallo di Troia"

*per la terapia della sclerosi multipla*

Lo squilibrio **Th17/Treg** è strettamente correlato alla comparsa e allo sviluppo della sclerosi multipla (SM). Il team di **Nicola Gagliani** del *Dipartimento di Immunobiologia della Yale University*



ha dimostrato che le cellule **cellule Th17** in vitro possano andare incontro ad una riprogrammazione globale trasformandosi in cellule **Ttreg** potenzialmente capaci di contribuire alla risoluzione dell'infiammazione. Queste cellule mostrano sia **instabilità** (possono cessare di esprimere la loro citochina caratteristica, IL-17A) che **plasticità** (possono iniziare a esprimere citochine tipiche di altri lignaggi) dopo ristimolazione in vitro.

[Questa trans-differenziazione si propone come un potenziale strategia terapeutica.](#)

*Gagliani N et al Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. Nature. 2015 Jul 9;523(7559):221-5.*

Tuttavia, limitazioni tecniche, in primis il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica, impediscono l'espressione del profilo trascrizionale delle cellule **Th17** pre e post conversione [ex vivo](#) durante le risposte immunitarie.

Per modulare questo cambiamento fenotipico [in vivo](#) per il trattamento della SM il **NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products della Shandong University** (Cina) ha realizzato un sistema ibrido, simile a un "cavallo di Troia", che veicola **cellule Th17** [all'interno di nanocapsule](#)

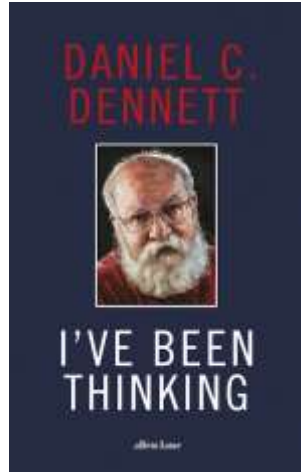
Dopo l'iniezione endovenosa nei topi con SM, il **sistema ibrido** trasmigra in modo efficiente attraverso la barriera emato-encefalica e si dirige verso la *nicchia della SM infiammata*. **L'acido (amminoossi)-acetico**, un induttore della transdifferenziazione, viene rilasciato localmente durante la produzione di ROS e a sua volta assorbito dalle cellule **Th17**. Questa conversione fenotipica porta a una risposta immunitaria simile a un domino che favorisce la terapia per la SM.

Nel complesso, questo lavoro evidenzia un nuovo percorso per la modulazione accurata dei fenotipi delle cellule trasferite in situ, [da proinfiammatorie ad antinfiammatorie](#) per la terapia della SM, e potrebbe essere ampiamente applicabile a pazienti affetti da altre malattie autoimmuni.

*Shi C et al Trojan Horse Nanocapsule Enabled In Situ Modulation of the Phenotypic Conversion of Th17 Cells to Treg Cells for the Treatment of Multiple Sclerosis in Mice. Adv Mater. 2023 Mar;35(11):e2210262.*

# *I've Been Thinking*

Il titolo del libro di memorie dell'81enne filosofo **Daniel Dennett** è "carino" e riecheggia l'insistenza del suo nemico filosofico Cartesio sul fatto che gli esseri umani sono essenzialmente *res cogitans* o cose pensanti.



Nel suo libro del 1991 , *La coscienza spiegata* , Dennett si scagliò contro quello che chiamava il "teatro cartesiano", l'idea che una volta scartata l'idea di Cartesio di un'anima immateriale che può sopravvivere alla morte corporea, ciò che rimane del modello cartesiano della relazione mente-corpo implica un *minuscolo cinema cerebrale* in cui, effettivamente, un omuncolo osserva i dati sensoriali proiettati su uno schermo.

Per Dennett *il nostro cervello e il nostro corpo sono macchine che elaborano informazioni* e il sé non è un'entità localizzabile ma quello che lui chiama "un centro di gravità narrativa", una storia di cui ci raccontiamo le nostre esperienze. O meglio, storie: rivediamo continuamente le nostre narrazioni sulle nostre esperienze man mano che vengono elaborati più dati.

Che sciocchezza, rispondono i suoi nemici. Il filosofo *Galen Strawson* definì l'idea di Dennett secondo cui la coscienza può essere illusoria "l'affermazione più sciocca mai fatta", il che, se fosse vero, sarebbe un vero risultato.

Altri critici sostengono che il suo libro dovrebbe essere meglio intitolato *La coscienza spiegata*, poiché elimina ciò che è più importante per l'esperienza umana.

Altri filosofi hanno affermato che la spiegazione scientifica non potrà mai spiegare pienamente ciò che è veramente prezioso nell'esperienza umana.

Dennett descrive questi ultimi come "misteriani", cioè persone che credono che oltre la spiegazione scientifica ci sia qualcosa chiamato "qualia", vale a dire aspetti fenomenici accessibili introspektivamente della nostra vita mentale.



Dennett è oggi meglio conosciuto come uno dei **quattro cavalieri dell'apocalisse atea**. . Insieme a Richard Dawkins, Christopher Hitchens e Sam Harris, sosteneva che Dio non esiste, che il disegno intelligente è un ossimoro e che *la fede è una sorta di disabilità cognitiva*.



Da sinistra: Christopher Hitchens, Daniel Dennett, Richard Dawkins e Sam Harris.

Una volta chiese a un pastore evangelico durante un'intervista radiofonica e se avesse sbagliato riguardo alla sua fede? Il pastore rispose che non c'era bisogno di fare domande del genere: la fede ha la meglio sulla ragione. Dennett trae la morale: *“Proprio lì, ritengo, si trova uno dei maggiori pericoli per la civiltà... la fede religiosa offre alle persone una scusa dorata per smettere di pensare. Chiunque sia stato convinto che sia suo dovere religioso non mettere in discussione la propria fede è stato parzialmente disabile”*.

La sua produzione letteraria da *Consciousness Explained* ha coinvolto la tesi secondo cui molti fenomeni umani sono meglio compresi in termini evolutivi. Tutto evolve, sia la religione, la libertà, la coscienza e, senza trattenere il fiato, la filosofia. In questo fa grande uso della nozione di memi del suo amico Richard Dawkins, che sono intesi come l'equivalente culturale dei geni in quanto vengono trasmessi, mutano casualmente e subiscono la selezione naturale.

Nel suo libro migliore, *L'idea pericolosa di Darwin* (1995), Dennett ha scritto, meravigliosamente, di ciò che un filosofo che non ha paura di essere anche uno studente di scienze potrebbe ottenere: *“Se riesci ad affrontare le complessità del mondo, sia le sue glorie che i suoi orrori, con un approccio atteggiamento di umile curiosità, riconoscendo che per quanto profondamente tu abbia visto, hai solo scalfito la superficie, troverai mondi dentro mondi, bellezze che prima non potevi immaginare, e le tue preoccupazioni mondane si ridurranno alla giusta dimensione, non così importante in lo schema più grande delle cose”*.

Una nobile aspirazione, ma almeno in questo libro l'incapacità di Dennett di essere umile ne ostacola la realizzazione.

*I've Been Thinking* di Daniel C Dennett è pubblicato da Allen Lane, costa 30 dollari ed è acquistabile in rete