

30. settembre

Proteine vecchie di 160 milioni di anni mostrano una sorprendente efficacia contro i superbatteri

*Se non ti piacciono i batteri,
sei sul pianeta sbagliato.*
Stewart Brand

I biologi dell'Università dell'Oregon hanno riportato in vita proteine preistoriche, ricostruendo molecole risalenti a ben 160 milioni di anni fa, che attaccano naturalmente i microbi. Le proteine così ricreate potrebbero fornire agli scienziati nuove idee per il trattamento delle infezioni resistenti agli antibiotici, che rappresentano una grave sfida per la salute globale.

Lo studio, descritto in un articolo pubblicato su *PLOS Biology* il 25 agosto, ha ricostruito la storia evolutiva dei peptidi, brevi frammenti di proteine, fino ai primi mammiferi placentati. Questo ampio gruppo comprende gli esseri umani e quasi tutti i mammiferi viventi oggi.

Esperimenti di laboratorio hanno dimostrato che alcuni peptidi ricostruiti a partire da antenati estinti erano più efficaci contro i batteri resistenti ai farmaci rispetto ad alcune versioni presenti nelle specie moderne.



Secondo **Matt Barber**, autore senior dello studio e biologo evoluzionista presso il College of Arts and Sciences dell'Università dell'Oregon, queste difese biologiche perdute da tempo potrebbero fornire ai ricercatori utili punti di partenza per sviluppare trattamenti che integrino o sostituiscano gli antibiotici ormai inefficaci.

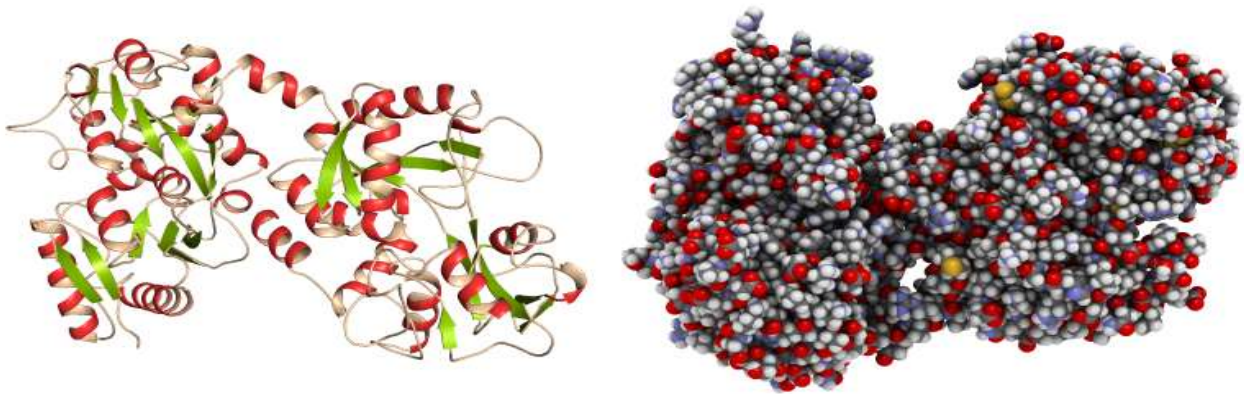
"Chiunque studi i batteri patogeni sa bene che gli antibiotici rappresentano una delle scoperte più importanti della medicina del XX secolo", ha affermato Barber. "Ma i batteri stanno sviluppando, e lo fanno da tempo, una resistenza nei loro confronti."

Ha proseguito: ***"Siamo decisamente interessati a capire se, riattivando o modificando geneticamente alcuni peptidi antimicrobici potenziati, potremmo utilizzarli in futuro come terapie"***.

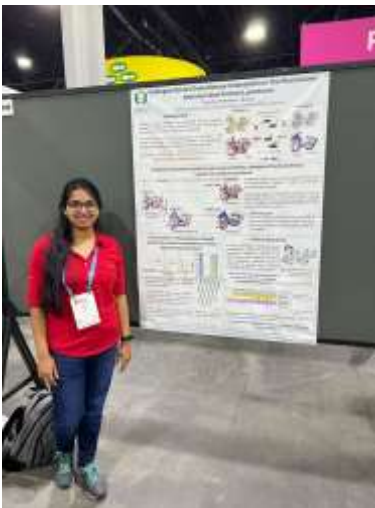
Circa 160 milioni di anni fa, verso la fine del periodo Giurassico, comparve l'antenato comune di tutti i mammiferi placentati, i cui piccoli si sviluppano nell'utero materno. Nello stesso periodo, fece la sua comparsa anche la lattoferrina, la proteina al centro della ricerca di Barber.

La **lattoferrina** è una proteina del sistema immunitario presente in quasi tutti i fluidi corporei, ad eccezione del sangue, tra cui latte materno, lacrime, saliva, muco nasale e muco intestinale. Una delle sue funzioni principali è quella di impedire che il ferro raggiunga gli agenti patogeni. I batteri presenti nell'organismo dipendono dal ferro, ma la lattoferrina si lega saldamente a questo elemento, rendendo molto più difficile per i microbi accedervi.

LATTOFERRINA



La lattoferrina possiede anche una propria difesa diretta contro gli agenti patogeni. Contiene un peptide antimicrobico in grado di danneggiare le membrane batteriche, creando dei fori che possono rompere le cellule.



"I peptidi antimicrobici sono una componente fondamentale della prima linea di difesa dell'organismo", ha affermato Titas Sil, autore principale dello studio e dottorando nel laboratorio di Barber. "Possono colpire un'ampia gamma di agenti patogeni e, grazie alla loro potenza, gli scienziati stanno cercando di sintetizzarne diverse varietà per scopi terapeutici."

I parenti stretti della lattoferrina non condividono questa capacità di uccidere i batteri. Ciò suggerisce che la caratteristica sia comparsa in un momento successivo alla comparsa della

lattoferrina durante l'evoluzione dei mammiferi. Per determinare quando si è sviluppata questa capacità e come è cambiata nel tempo, il team ha ricostruito la storia evolutiva della lattoferrina e le versioni appartenenti ai suoi antenati estinti.

Per Barber, questa documentazione evolutiva offre un archivio naturale di esperimenti biologici che potrebbero aiutare i ricercatori a sviluppare nuovi strumenti medici.

"L'evoluzione è essenzialmente un esperimento scientifico che dura da miliardi di anni, giusto?" ha detto. "Stiamo osservando i risultati di ciò che ha funzionato e di ciò che non ha funzionato. Analizzando come i tratti vengono prodotti e selezionati naturalmente attraverso l'evoluzione, si possono ottenere informazioni utili per la progettazione di nuovi strumenti antimicrobici."

Per ricreare il peptide antimicrobico estinto, Sil ha iniziato confrontando le sequenze del gene della lattoferrina di specie viventi come l'uomo e la mucca. Ha poi mappato le relazioni evolutive tra queste sequenze e ha utilizzato metodi statistici per stimare le sequenze genetiche più probabili possedute dai loro antenati comuni, estendendo la ricostruzione a circa 160 milioni di anni fa.



Il metodo avanzato è noto come ricostruzione della sequenza ancestrale, ideato da **Joseph Thornton** ex scienziato dell'Università dell'Oregon, il cui vecchio laboratorio è ora occupato dal gruppo di Barber.

Sil ha sintetizzato i geni previsti e ha utilizzato cellule per produrre le proteine antiche ricostruite. Le ha poi testate contro diversi agenti patogeni legati a malattie umane, tra cui *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Streptococcus*.

I peptidi antimicrobici più antichi, riportati alla luce, erano in grado di danneggiare le membrane batteriche, ma i batteri apparentemente riparavano il danno e sopravvivevano all'esposizione ai peptidi. Le versioni ricostruite a partire da antenati mammiferi più recenti, risalenti a qualche milione di anni fa, sono diventate progressivamente più efficaci. In alcuni casi, hanno ottenuto risultati migliori dei corrispondenti peptidi umani moderni.

I ricercatori hanno attribuito gran parte di questa maggiore efficacia a una differenza strutturale sorprendentemente piccola. Una singola mutazione nella catena di amminoacidi, i "mattoni" costitutivi delle proteine, è stata sufficiente a rendere il peptide antimicrobico sostanzialmente più efficace.

"Ciò che è stato sorprendente e inaspettato è stato come piccoli cambiamenti in questi domini potessero avere effetti così grandi", ha affermato Barber. "Sono stati condotti studi clinici utilizzando derivati dei peptidi della lattoferrina umana per trattare le infezioni. Ma ci sono stati diversi casi in cui (Sil) ha dimostrato che non sono necessari molti cambiamenti perché l'evoluzione migliori l'attività di questi peptidi oltre le versioni umane."

Barber e Sil avvertono che è improbabile che i peptidi antimicrobici riscoperti diventino presto nuovi farmaci. A differenza degli antibiotici convenzionali, questi peptidi sono meno stabili strutturalmente e vengono rapidamente degradati all'interno dell'organismo.

Ciononostante, ricostruire la loro storia evolutiva potrebbe rivelare strategie utili per la progettazione di trattamenti futuri.

Studiando come i peptidi antimicrobici si sono modificati nel corso di milioni di anni, i ricercatori potrebbero essere in grado di creare nuovi approcci che rendano più difficile per i patogeni sviluppare resistenza.

"Analogamente agli antibiotici, anche i patogeni saranno in grado di evolversi e sviluppare resistenza ai peptidi antimicrobici", ha affermato. "Ma se riusciamo a capire e ad anticipare come sviluppano resistenza a queste molecole, potremo, si spera, trovare modi migliori per colpirli o sviluppare trattamenti combinati che evitino più facilmente la resistenza."