



B-DEBATE

International Center
for Scientific Debate
BARCELONA



REVERSING A DYSTOPIAN FUTURE

NEW STRATEGIES TO DISCOVER
ANTIBACTERIAL AGENTS

November 12th, 13th and 14th, 2019

COSMOCAIXA BARCELONA, ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

www.bdebate.org

CO-ORGANIZED BY:

ISGlobal Barcelona
Institute for
Global Health

NOVES ESTRATÈGIES ANTIBIÒTIQUES (REVERTINT UN FUTUR DISTÒPIC)

Les resistències a antibiòtics causen actualment 700.000 morts a l'any. Si no es troba i es posen solucions ràpidament, aquestes es dispararan fins als deu milions anuals el 2050, el que implicaria que superarien en nombre a les causades pel càncer. La situació, per la seva importància i per la dificultat de fer arribar el missatge, té un gran paral·lelisme amb la de la crisi o emergència climàtica.

Encara que hi ha diferents mesures que es poden dur a terme per minimitzar el problema, necessitarem nous antibiòtics amb mecanismes d'acció diferents als tradicionals. No obstant això, l'aparició de noves molècules és molt escassa, i les empreses estan deixant d'invertir en aquest tipus d'investigació a causa de les baixes expectatives de benefici. Davant d'aquesta situació, els experts proposen plantejar incentius que afavoreixin la col·laboració público-privada.

Per discutir la importància del problema, els nous avenços i les dificultats a solucionar, diversos dels millors experts internacionals es van reunir a B·Debate, una iniciativa de Biocat i de l'Obra Social "la Caixa" per promoure el debat científic impulsat per experts en el camp de l'Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal).

CONCLUSIONS

- El problema de les **resistències antimicrobianes** guarda bastantes similituds amb el de la **crisi climàtica**, tant per les seves repercussions com per la dificultat de fer arribar el missatge. Les conseqüències econòmiques podrien ser similars a les de l'augment **en més de de 2 °C la temperatura global**.

- Necessitarem **nous fàrmacs basats en estratègies noves amb nous mecanismes d'acció**. Entre les propostes plantejades destaquen les següents: la recerca en els oceans, antibiòtics de precisió com **anticossos monoclonals, l'ús de virus bacteriòfags, de la nanotecnologia o de pèptids que provoquin l'agregació i col·lapse de les proteïnes bacterianes**.
- Hi ha una gran dificultat per fer que **nous antibiòtics arribin al mercat**, especialment aquells que incorporen nous plantejaments. Les empreses no veuen oportunitats de mercat i es **proposen incentius que impulsin la col·laboració publico-privada**.
- Cal reforçar les actuals estructures de finançament per impulsar la recerca i desenvolupament de noves molècules i idear nous mecanismes, **segurament des d'institucions públiques o partenariats públic-privats**, que substitueixin la manca de propostes innovadores en les fases més inicials de la investigació.

1. EL PROBLEMA DE LES RESISTÈNCIES

S'estima que **les resistències als antibiòtics causen actualment al menys 700.000 morts cada any i que, en cas de no posar solució, arribarien fins a deu milions anuals el 2050**. Aquestes van ser les xifres publicades en 2014 per una comissió d'experts liderada per Lord Jim O' Neill sota el paraigua de govern britànic

"Necessitem un pla global per fer front a aquesta situació", ha alertat Jordi Vila, cap de Departament de Microbiologia Clínica de l'Hospital Clínic de Barcelona, director de la Iniciativa de resistències antimicrobianes a l'ISGlobal i colíder del B-Debate. Les resistències apareixen bàsicament per un mecanisme de pressió selectiva. Els bacteris pateixen canvis constants i a l'atzar en el seu genoma, dels quals alguns poden conferir-los avantatges per lluitar contra algun tipus d'antibiòtic. Quan aquests antibiòtics es fan servir -i especialment si es fa de

forma incorrecta-, tendeixen a sobreviure (a seleccionar) els bacteris més resistents, que després tindran més fàcil disseminar.

"Hi ha diferents nínxols ecològics que hem de tenir en compte pel que fa a l'ús d'antibiòtics", va explicar Vila, que es va referir a àmbits com el veterinari -tant en l'àmbit animal com a la cadena alimentària-, el dels països en desenvolupament, en la comunitat i als hospitals. "És una situació complicada amb moltes interaccions entre aquests nínxols, amb disseminacions possibles a través del menjar, d'aus migratòries, de viatges internacionals ...".

Aquest problema global també té les seves importants conseqüències econòmiques. **Si no s'atura la situació, i segons el mateix informe de 2014, l'impacte sobre el producte interior brut dels països seria del 2-3,5%**. Una quantitat equivalent a l'estimada si se superen els fatídics dos graus per l'escalfament global.

Per Laurence Roope, investigador al Health Economics Research Centre de la Universitat d'Oxford, **hi ha un clar paral·lelisme entre el problema de les resistències als antibiòtics i el que té a veure amb el canvi o la crisi climàtica**. Tant en l'àmbit de les seves característiques i conseqüències com en el dels reptes informatius i de conscienciació. En ambdós es produeix una "tragèdia dels [béns] comuns", on **els individus, actuant racionalment, acaben destruint un recurs compartit i limitat**. A més, segons Roope, "l'ús indiscriminat dels antibiòtics, com el del carbó, imposa costos futurs; la gent té pocs incentius per canviar el seu comportament, ja que les conseqüències ocurreran molt més tard i són inevitables llevat que altres persones també redueixin el seu ús; i els models són complexos i fins a cert punt incerts". No obstant això, "donades les possibles conseqüències, i igual que el principi de precaució és l'adequat per al canvi climàtic, també s'hauria d'aplicar en el problema de les resistències".

Roope planteja que les conseqüències econòmiques poden ajudar en el missatge, tant per reduir el consum d'antibiòtics com per incentivar el desenvolupament de noves molècules. Però aquest camp és problemàtic per a les empreses, perquè constitueixen "un producte difícil de desenvolupar i que cal usar el menys possible", per aquest motiu proposa que **"el benefici hagi de**

desacoblar-se del volum venut, que els antibiòtics tinguin un valor com a opció de tractament, més enllà que realment es facin servir". (També va recordar que, en aquest moment i a escala mundial, encara hi ha més morts per falta d'accés a antibiòtics que per resistències generades a ells).

A part de la investigació en nous antibiòtics, algunes estratègies poden venir del reposicionament de velles molècules, com va apuntar Jesús Rodríguez-Baño, president de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). **"Alguns aspectes de fàrmacs antics no van ser prou estudiats, i podrien servir també per a diferents tipus d'infeccions"**, ha assenyalat. O poden venir de la combinació de medicaments, com va explicar Javier Garau, cap de medicina interna a la Clínica Rotger Quironsalud de Palma de Mallorca. No obstant això, "a vegades s'abusa d'aquest concepte, per la por de no estar cobrint-ho tot. **Necessitem més estudis sobre les combinacions més prometedores**".

No obstant això, com va apuntar Jordi Vila, **"per moltes mesures que prenguem, no arribarem a tenir una resistència zero: necessitarem nous antibiòtics"**. Luis Martínez-Martínez, cap del servei de microbiologia a l'Hospital Universitari Reina Sofia de Còrdova, va alertar sobre el fet que cada vegada apareixen menys molècules noves, i que fins i tot per a elles ja estan apareixent resistències. A més, **"només un de cada cinc antibiòtics que entren en la fase 1 dels assajos clínics arriba finalment a aprovar-se"**.

Ursula Theuretzbacher, fundadora del Center of Anti-Infective Agents a Viena, Àustria, va realitzar una anàlisi sobre la investigació actual en nous antibiòtics. La part negativa: que la immensa majoria dels que s'estan provant en fase clínica són variacions dels antics, de manera que són susceptibles de patir el problema d'una resistència creuada (un mateix mecanisme confereix resistència a diversos antibiòtics semblants). La part positiva, que en fase preclínica més de la meitat estan seguint un enfocament menys tradicional. I **"necessitem noves dianes, nous mecanismes d'acció"**.

2. CAP A LA RECERCA DE NOUS ANTIBIÒTICS

"En la recerca de nous antibiòtics amb nous mecanismes d'acció, la natura segueix sent un gran lloc on buscar", ha apuntat Sara Soto, professora associada a l'ISGlobal de Barcelona i col·laborador del B · Debate. Particularment, "els mars i oceans continuen estant poc explorats, tenint en compte a més que cada any es descobreixen fins a 10.000 noves espècies".

D'altra banda, com va assenyalar diumenge Gargallo-Viola, director científic d'ABAC Therapeutics, **"els bacteris tenen una diversitat genètica molt més gran que la dels mamífers"**. Si els antibiòtics s'han dirigit tradicionalment a aspectes molt conservats per l'evolució, com seguir aconseguint nous antibiòtics d'ampli espectre?" La seva resposta és seguir una via similar a la que ha seguit l'oncologia de precisió, dirigint-se a patògens específics.

Aquesta és la via que va presentar Hasan Jafri. El director clínic a AstraZeneca va presentar un nou tipus d'anticossos monoclonals dirigits contra *Pseudomonas aeruginosa*, un dels patògens que ha desenvolupat resistències crítiques. Aquest nou enfocament pot servir per minimitzar i / o complementar l'ús d'antibiòtics i va ser catalogat per Jafri com "un canvi de paradigma".

Un dels avantatges d'aquests enfocaments de precisió és que són molt més tolerants amb els nostres propis bacteris, el nostre microbioma, que pateix quan hem d'acudir a antibiòtics d'ampli espectre i que, sotmès també a pressió de selecció, pot servir de reservori de resistències. De fet, es relaciona directament amb la immunitat, tant per la seva funció d'"entrenament" de les defenses com per la seva tasca de barrera enfront d'infeccions. Curiosament, i com presentar Àlex Soriano, cap de Servei de Malalties Infeccioses a l'Hospital Clínic de Barcelona, els trasplantaments d'excrements indicats per al tractament de la infecció per *Clostridium difficile* s'associen a [menors infeccions urinàries](#) recurrents, possiblement perquè el trasplantament disminueix la quantitat de

bacteris resistents. Així mateix, la taxa d'infeccions en sang [és molt menor](#) que si són tractats amb antibiòtics.

Una altra nova forma de tractament és l'ús de bacteriòfags, virus que de forma natural ataquen i destrueixen bacteris. Tot i que ja fa dècades que usant-se, especialment en els països que conformaven la Unió Soviètica, "encara no tenim evidència científica de la seva utilitat", va afirmar Patrick Jault, qui va contribuir a el llançament de el projecte europeu PHAGOBURN el 2013. "El que tenim és un camí a una teràpia potencial ", va completar. **"En general, el que es persegueix és una combinació, un còctel de fags estable que permeti actuar contra un ampli espectre de bacteris, però és difícil de produir"**.

Com a prova de concepte, Jault presentar els resultats [d'un estudi publicat el 2019](#) on una barreja de fags es va usar en el tractament d'infeccions per *Pseudomonas* en pacients amb cremades. La barreja va ser menys eficaç que el tractament estàndard, però sí que va mostrar utilitat, "i ho va fer a dosis molt baixes i amb menys efectes secundaris", va explicar Jault.

Més nou és l'ús de pèptids que inhibeixen l'agregació de proteïnes. **"No es coneix molt, però fins al 70% de les proteïnes recentment fabricades s'agreguen [i perden la seva funció] per no estar correctament formades"**, va explicar Els Beirnaert, CEO d'Aelin Therapeutics, a Bèlgica. Aquesta companyia ha desenvolupat un algoritme que identifica les regions de les proteïnes més susceptibles d'afavorir aquesta agregació. Comparant-les amb el proteoma humà, escullen aquelles que serveixin per a almenys cinc bacteris diferents sense afectar les nostres proteïnes. Amb aquesta informació generen pèptids (anomenats Pept-ins) que, en unir-se, provoquin aquesta reacció específica, donant lloc a un "col·lapse proteostático". "Estem encara en les fases inicials de la investigació, però és un concepte que desenvolupa un nou mecanisme d'acció cap a noves dianes i que sembla generar poques resistències", va explicar Beirnaert.

Altres avenços tenen a veure amb la manera de fer arribar els antibiòtics fins als llocs d'infecció. **Una de les grans promeses és l'ús de nanopartícules**, amb múltiples avantatges potencials, com el fet que podrien maximitzar l'eficàcia dels

medicaments usant dosis molt més reduïdes. No obstant això, com va reconèixer Eduard Torrents, cap de grup a l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), **"hi ha moltes publicacions al respecte i encara poca arribada a la clínica real"**.

Basats en part en aquesta tecnologia, al laboratori de Joan Gavaldà -coordinador de laboratori de resistències antibiòtiques a l'Institut de Recerca Vall d'Hebron- estan desenvolupant dos productes per combatre les infeccions per microorganismes resistents que colonitzen materials mèdics, com pròtesis articulars o tubs endotraqueals. Sota el nom comú de ThermoShot, consisteixen en nanopartícules de plata que permeten la unió de l'antibiòtic amikacina i que són susceptibles d'actuar per hipertèrmia (a través, per exemple, d'un corrent elèctric de baixa intensitat). Al laboratori, aquesta estratègia augmenta fins a 30 vegades l'activitat de l'antibiòtic, fins i tot enfront de bacteris altament resistents.

3. COM POTENCIAR LA RECERCA I EL DESENVOLUPAMENT DE NOUS ANTIBIÒTICS

Si continua la situació actual, les morts per infeccions degudes a bacteris resistents superaran les morts per càncer en 2050. No obstant això, "la inversió per a la investigació en nous antibiòtics als Estats Units és 15 vegades inferior a la recerca en càncer", ha apuntat Laura Marín, titular de la Secretaria al programa [JPIAMR](#) a Suècia. De fet, **"diverses companyies estan deixant d'apostar per la recerca en antibiòtics"**, va alertar Seamus O'Brien, director del consorci [GARDP](#).

En general, va explicar O'Brien, la poca inversió en aquest camp es deu al fet que els beneficis previstos són molt menors dels que s'esperen per a altres indicacions. Les empreses **"no troben oportunitats de mercat que justifiquin l'aposta"**.

Segons Joan Bigorra, director d'innovació a ISGlobal de Barcelona, s'han d'aplicar incentius que afavoreixin la col·laboració publico-privada, de la mateixa manera que es van introduir per impulsar la recerca en malalties rares sense tractament. Per això, **els incentius han d'estar lligats a compartir "prioritats, riscos, els beneficis econòmics o socials i a garantir la transparència en els preus"**.

Per Seamus O'Brien, "els reptes de salut pública que impliquen les resistències als antibiòtics requereixen nivells sense precedents de coordinació i cooperació", i advoca també per impulsar la col·laboració publicoprivada, ja que és el que permetrà "tenir un impacte significatiu en el desenvolupament de noves intervencions antibacterianes". Ara bé, com va apuntar Laura Marín, la fase final d'assajos clínics és important, però en general **"tenim una falta de propostes innovadores en les fases més inicials de la investigació"**. De fet, "les línies actuals només oferiran a llarg termini una cobertura parcial dels patògens prioritaris", va alertar Gemma Buckland-Merret, responsable del Science Lead Drug Resistant Infections Programme en l'organització Wellcome Trust de Londres.

Jordi Vila es va acomiadar amb "una sensació ambivalent: positiva per l'alta qualitat de les propostes de noves molècules en fases inicials de recerca presentades, però negativa perquè tenim una gran barrera a l'hora de portar les molècules fins a la fase de desenvolupament clínic".

I el temps no espera.