

INFORME DE
VIGILÀNCIA TECNOLÒGICA



**Resistència
Microbiana**



hubb30.

INFORME DE VIGILÀNCIA TECNOLÒGICA **Resistència Microbiana**

Autors

Roser Salvat Jofresa, Parc de Recerca UAB.

Marta Tort Xirau, Oficina de Valorització i Patents UAB.

Amb la col·laboració de la Unitat de Vigilància Tecnològica de l'IRTA,
de Hafsa El Briyak Ereddam (Programa PUE UAB) i de Jordi Serratosa (PRUAB).

Edició i disseny

Àrea de Comunicació i Promoció

Parc de Recerca UAB



Parc de Recerca UAB

Av. de Can Domènech s/n - Edifici Eureka - Campus de la UAB

08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès) Barcelona · Spain

www.hubb30.cat

hubb30.

Una iniciativa de:



Projecte cofinançat per:



1

Visió de síntesi sobre innovació i tendències en Resistència Microbiana

El fenomen de la **resistència microbiana** als antibiòtics (RMA, o AMR en anglès) es descriu com la capacitat de microorganismes com **bacteris, fongs, virus i paràsits** de reaccionar contra els fàrmacs antimicrobians, sovint a través de la mutació, per tal que aquests no siguin inhibits i, per tant, puguin continuar multiplicant-se i difonent-se.

Sorgeixen, així, **ceps resistents** capaços de suportar els efectes terapèutics dels antibiòtics, antivirals, antifúngics i antihelmíntics, entre d'altres. Aquest fenomen natural ha estat accelerat per **l'abús sistemàtic de medicaments** antimicrobians, i especialment per antibiòtics, en el tractament **d'humans, animals i vegetals**.

El flux mundial de persones, productes alimentaris, animals i plantes fa molt permeable la **circulació de patògens** per vies simultànies. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) n'ha publicat una llista¹ classificada en **tres categories de prioritat**:

- Crítica: *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Enterobacterias*
- Alta: *Enterococcus faecium*; *Staphylococcus aureus*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter*; *Salmonella spp*; *Neisseria gonorrhoeae*
- Mitjana: *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Shigella spp*.

A l'anterior relació de patògens, la Comissió Europea estableix com a prioritats afegides la tuberculosi, el VIH/sida, la malària i les malalties infeccioses rares.

“L'OMS ha declarat la RMA com a amenaça seriosa per a la salut ”

La propagació de la resistència microbiana dificulta potencialment la capacitat de tractar malalties infeccioses comunes, incidint en majors **taxes de morbiditat i mortalitat**. Però la farmacoresistència també comporta una major durada de les infeccions, la qual cosa suposa complicacions mèdiques i discapacitats, com les amputacions i danys en òrgans vitals. La resistència també incideix en la freqüència de visites al metge, la durada de les hospitalitzacions i els tractaments amb fàrmacs més cars. Així doncs, augmenten els **costos sanitaris del tractament i gestió del pacient** per infeccions amb símptomes greus relacionats amb microbis resistents. Segons el Banc Mundial (2016) la resistència microbiana dispara la despesa pública, incrementa greument la **mortalitat de la població** (10 milions de morts l'any 2050 segons l'informe O'Neill de 2014) i impacta negativament en **l'economia**, amb una caiguda del PIB que s'ha xifrat en quasi un 2%.

L'OMS ha declarat la resistència microbiana com una seriosa amenaça per a la salut pública mundial i ha demanat una **acció intergovernamental** coordinada per a la seva prevenció i gestió. Com a resposta, en el marc de diversos organismes internacionals i de governs nacionals s'estan adoptant plans i mesures. En el sector privat i algunes ONG també estan invertint esforços en **promoure i finançar la recerca i el desenvolupament** relacionats amb la resistència microbiana.

1- WHO, 2017: Global priority list of antibiòtic resistant bacteria to guide research discovery and development of new antibiòtics

La resistència microbiana està erosionant la capacitat de controlar les infeccions amb antibiòtics tradicionals i promou desafiaments científics relacionats no només amb la necessitat d'administrar dosis elevades per cobrir els pitjors escenaris, sinó també l'oportunitat d'aplicar diagnòstics ràpids que condueixin a vells i a nous tractaments, paradigmes assistencials i programes preventius. Així doncs, l'activitat de recerca i innovació, en aquest camp, no només considera els enfocaments **antimicrobians**, sinó que també inclou els **diagnòstics**, que constitueixen un element central de la resposta per ajudar a seleccionar els aparells apropiats per tractar una malaltia. Així mateix les vacunes tenen un paper important en la prevenció de malalties i la limitació de la necessitat d'antimicrobians. Finalment, també resulta decisiva la troballa d'**alternatives als antibiòtics**.

“Resulta important assolir avenços en diverses àrees d’R+D ”

Per abordar aquesta temàtica, la **Comissió Europea**² identifica diverses **àrees de recerca i desenvolupament** sobre les quals resulta fonamental assolir avenços:

1. Prevenció, detecció, control i vigilància de les infeccions

- Mètodes de neteja i intervencions que limiten la RMA.
- Epidemiologia RMA: desenvolupament d'unitats de vigilància i d'índex predictius.
- Sensors intel·ligents; envasos intel·ligents.
- Eines informàtiques per a la detecció precoç de patògens resistents.
- Medicina personalitzada.
- Tecnologies digitals de suport al desenvolupament de processos terapèutics.
- Solucions d'e-salut: prescripció, autogestió, assistència i formació sobre la RMA.

2. Teràpies noves, alternatives i combinades

- Direcció de factors de host; modulació de l'amfitrió.
- Bloqueig de factors de virulència bacteriana.
- Segrest de vies de captació actives, enfoc de potenciadors.
- Anticossos monoclonals.
- Teràpies bacteriòfagues.
- Microbioma.
- Genòmica.

3. Noves vacunes preventives per a humans i animals

- Vacunologia inversa.
- Nous adjuvants i vesícules de membrana.
- Conjugació de polisacàrid i disseny d'antígens.

4. Nous diagnòstics

- Monitorització de la contaminació microbiana; bio-monitorització en temps real.
- Noves eines de diagnòstic i, en particular, proves in situ en humans.
- Ús de solucions informàtiques en el desenvolupament d'eines per al diagnòstic d'infeccions humanes.

2- EU, 2017: A European One Health Action Plan Against AMR

5. Medi ambient

- Alliberament i propagació de microorganismes i antimicrobians resistents al medi ambient i eines de control.
- Residus i elements de resistència en ecosistemes aquàtics d'entorns agraris i sanitaris.
- Avaluació i anàlisi de riscos per a la salut animal i humana.
- Noves tecnologies de degradació ràpida i eficient en aigües residuals i al medi ambient, i de reducció de la propagació de la RMA.

L'evolució meteòrica de la **genòmica**, de la **bioinformàtica** i, en general, de la transferència i valorització de coneixement entre **centres de recerca, hospitals i la indústria**, representa un pas important per millorar les possibilitats de diagnòstic i tractament.

“La monitorització microbiana és essencial en algunes indústries”

La necessitat d'evitar brots epidèmics i de controlar infeccions no només resulta essencial al sector de l'assistència sanitària a humans i animals, sinó que s'estén al segment de la indústria, en la qual destaquen els reptes de dos sectors: **Farmàcia i cosmètica, i Alimentació i begudes**. La identificació de possibles exposicions i esdeveniments perjudicials que puguin provocar danys i contaminacions al lloc de producció i a tota la cadena de subministrament, en aquestes indústries, es relaciona amb les garanties de seguretat i la qualitat dels productes.

En aquest context, els sensors intel·ligents, la nanotecnologia i l'IoT juguen un paper clau. A continuació es destaquen algunes tendències al respecte:

- **Mostreig i monitorització selectiva** per a diferents soques microbianes (bacteris, espores bacterianes, conidies fúngiques i virus).
- **Sensors** basats en diverses tècniques de detecció, com la ressonància de superfície del plasma (SPR) o la detecció electroquímica.
- **Sensors intel·ligents** en tota la cadena de subministrament, i aplicacions per fer ús eficaç de totes les grans dades generades.
- **Genòmica microbiana** per fer un seguiment de fonts de contaminació.
- **Nanomaterials** que s'utilitzen per a la detecció de microbis en solucions en kits i sensors intel·ligents durant el procés de producció, i s'incorporen als envasos intel·ligents
- **Nanopartícules** (magnètiques, nanotubs, fullerens, nanosheets de grafè, punts quàntics, nanopartícules metàl·liques, estructures de coixí o materials híbrids) solen ser usats en kits de prova i en aplicacions de detecció de patògens.
- **Nanoadditius** són un altre element clau, i també és una tendència la fabricació additiva.
- **Etiquetes i solucions d'embalatge intel·ligents** que puguin informar i advertir els consumidors abans de consumir o utilitzar productes contaminats.
- **Robòtica** per detectar la contaminació microbiana, però també per prevenir deterioraments mitjançant decisions en temps real.
- **IoT** per millorar la interconnexió i la interoperabilitat entre dispositius i plataformes de la indústria.

Els sistemes de seguiment de patògens integrats amb solucions de monitorització de productes i processos per a la prevenció d'epidèmies són inherents a la competitivitat d'aquestes indústries relacionades amb la salut humana i animal, en les quals les solucions de **recerca aplicada** estan àmpliament implementades.

Però la resistència microbiana és, sobretot, un terreny de **recerca bàsica**. La RMA sovint ha estat descrita com un **camp de recerca fonamental poc atractiu**, caracteritzat per un alt desgast. En la fase preclínica de desenvolupament d'antibiòtics, generalment també impulsada per petites i mitjanes empreses, a més cal assumir la combinació de riscos elevats amb costos considerables.

“El finançament de l'R+D és un repte clau”

En aquest sentit, la International Agriculture Consulting Group identifica **reptes d'R+D+I en tota la cadena de valor** (investigació fonamental, preclínica, assaigs clínics i aprovació normativa) **en salut humana, animal i plantes i medi ambient**³:

1. La **incertesa sobre el retorn previst de la inversió** en recerca fonamental sobre antibiòtics humans en comparació, per exemple, als fàrmacs utilitzats en oncologia i en tractaments de malalties cròniques, d'eficiència generalment superior, tant en humans com en animals.

2. Els interrogants sobre el **mercat potencial dels diagnòstics i les vacunes**, relacionats amb la propensió no sempre clara dels pacients a fer servir aquests productes i dels sistemes sanitaris públics a incórrer amb majors despeses de tractament, pot arribar a desaconsellar la innovació en estadis preclínics i clínics. En el camp de la producció animal, aquests interrogants sobre el mercat potencial dels diagnòstics i les vacunes tenen a veure amb l'escassa propensió dels agricultors a pagar per diagnòstics i tractaments sense evidències de rendibilitat, i menys si no es beneficien de subvencions públiques.

3. La **complexitat dels assajos clínics** és important, entre altres motius perquè identificar un nombre suficient de pacients humans elegibles infectats amb soques resistents i disponibles per participar en assaigs clínics pot ser difícil i comportar processos llargs i costosos. En animals i vegetals la dificultat científica dels tests de productes també es considera significativa, a més a més de cara.

4. La vigilància i els estudis d'interacció de transmissions i riscos **entre els cicles humà, animal, vegetal i ambiental** també presenta reptes metodològics importants, no obstant l'impacte de la investigació es maximitza mitjançant **enfocaments conjunts** que eviten la duplicació improductiva d'activitats.

5. Les **dificultats regulatòries** de registre i comercialització dels antimicrobians, els diagnòstics i les vacunes són notòries; les divergències en els requisits i processos d'aprovació entre països suposen obstacles addicionals als fabricants. En un context d'augment de la preocupació sobre els efectes dels antibiòtics, dels productes fitosanitaris i de les substàncies químiques sobre la seguretat d'altres mamífers i organismes, així com el medi ambient, les restriccions normatives tendeixen a l'alça.

6. En conseqüència, el **finançament de la recerca** fonamental, científicament complexa i costosa, se sol considerar insuficient tant al sector públic com al privat.

3- IACG, 2018: Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R&D and access discussion paper

En resum, es necessita una **inversió significativa i coordinada** per ampliar l'aplicació de plataformes de vacunes innovadores a patògens addicionals i per ampliar la investigació sobre nous enfocaments que millorin l'èxit del descobriment antibacterià tradicional i alternatiu.

En aquest context de poques expectatives que les vendes basades en preu i volum justifiquin **inversions en R+D+I** per fer front als patògens prioritaris, l'Assemblea General de les Nacions Unides i altres entitats estudien vies de disseny i aplicació de **mecanismes d'incentius "push and pull"** de tipus monetari i no monetari, però en aquest terreny l'experiència encara és parcial. Els experts, doncs, unànimement reconeixen la necessitat d'evolució de les polítiques de **suport i acceleració de la recerca i la innovació** en tecnologies sanitàries relacionades amb la resistència microbiana.

Paradoxalment, però, es valora⁴ que les malalties infeccioses i la microbiologia es troben entre les especialitats menys subscrietes en medicina i investigació, fet que provoca una **escassetat de personal** especialista en la matèria.

“Es requereix una acció integral amb enfocament “One Health”

En conclusió, per avançar en la nostra capacitat de controlar la resistència microbiana, és necessari un esforç coordinat en recerca i desenvolupament que aprofiti les oportunitats que ofereixen les noves tecnologies, combinat amb **mesures polítiques** adequades. La resistència microbiana és una empresa global i multisectorial que afecta tots els països i requereix una acció coherent i integral de la salut humana, animal, vegetal i mediambiental en el marc d'un enfocament One Health, reconeixent que **la salut de les persones està fortament relacionada amb la dels vegetals, animals i el medi ambient.**

Hi ha circumstàncies clares en les quals es necessiten **antibiòtics en l'agricultura i l'aqüicultura**, i el seu ús adequat pot mantenir la salut i el benestar dels **animals**, així com la seguretat alimentària de la nostra espècie. No obstant això, una part del seu ús no és per tractar animals malalts, sinó per prevenir infeccions o promoure el seu creixement. Els experts apunten que, tal com succeeix en els humans, la quantitat d'antibiòtics utilitzats en el bestiar alimentari és excessiva i a vegades perjudicial pels humans, i encoratgen a actuar globalment per restringir-los.

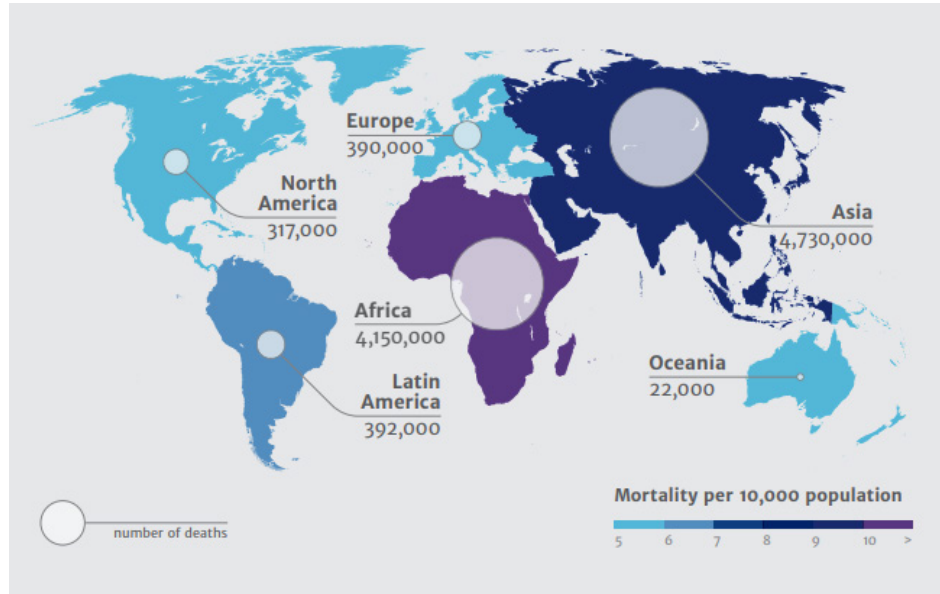
Per altra banda, avui dia encara es denuncia que **l'accés als productes continua essent insuficient**. L'amenaça de la resistència microbiana es reduiria si arreu es poguessin diagnosticar correctament les malalties humanes i animals amb risc de resistència, i si els tractaments existents fossin accessibles, en el sentit de disponibles, de qualitat, assequibles, demandats i subministrats a la població dels diversos països del món.

4- Jim O'Neill (May 2016) - The Review on Antimicrobial Resistance Chaired - Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations.

2

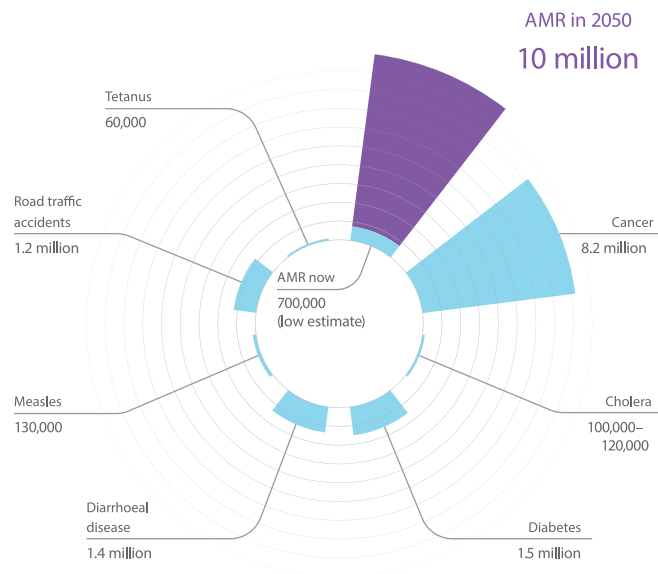
Resistència Microbiana: Infografies clau

2.1. Deaths attributable to AMR every year by 2050



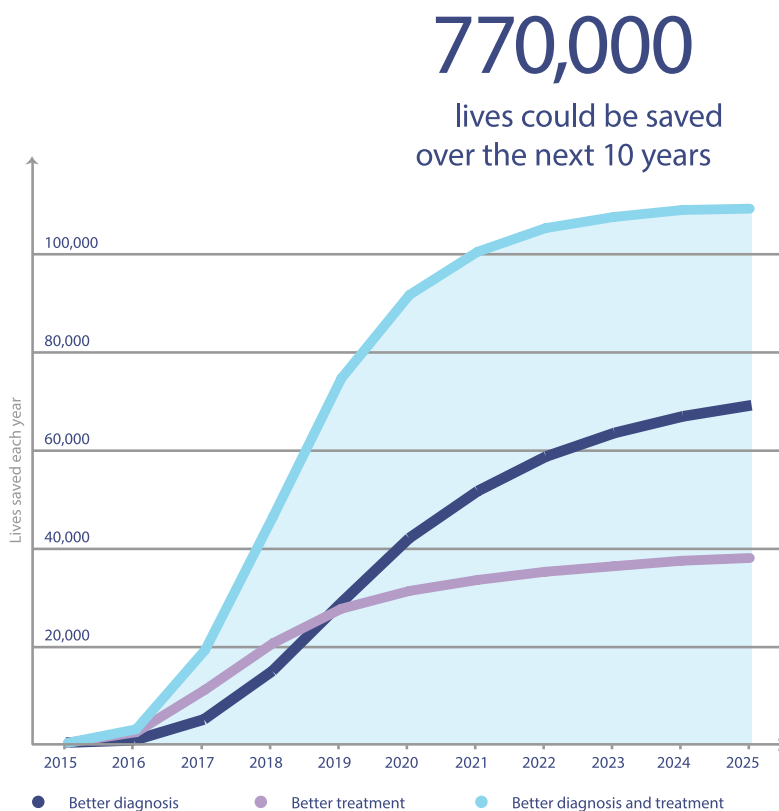
Font: Jim O'Neill (December 2014) - The Review on Antimicrobial Resistance Chaired - Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations

2.2. Deaths attributable to AMR and other diseases every year



Font: Jim O'Neill (May 2016) - The Review on Antimicrobial Resistance Chaired - Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations.

2.3. Better diagnostics and treatments for TB could save numerous lives



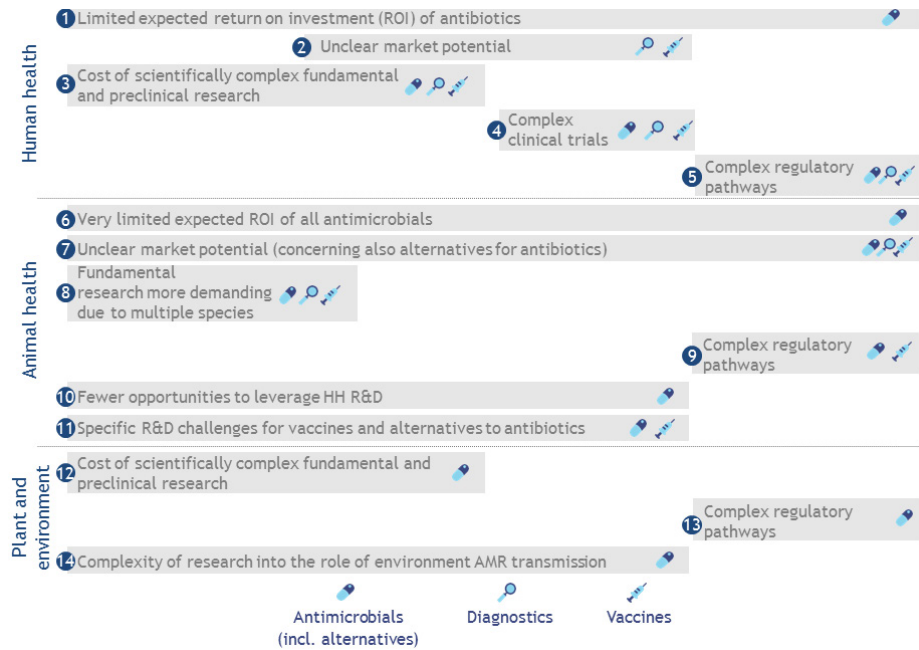
Font: Jim O'Neill (May 2016) - The Review on Antimicrobial Resistance Chaired - Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations.

2.4. Global action plan objectives of the FAO on AMR



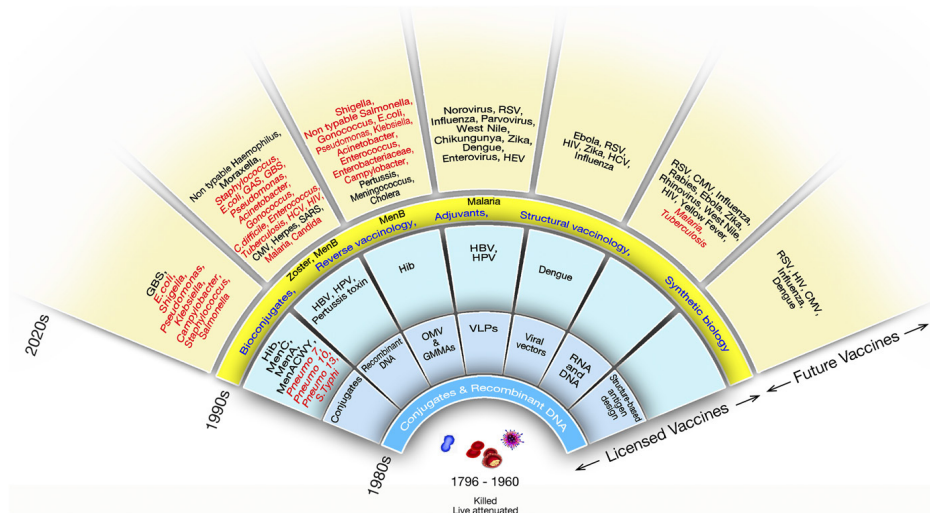
Font: FAO (2018) - Antimicrobial resistance: The role of food and agriculture

2.5. Challenges identified in R&D for AMR by IACG



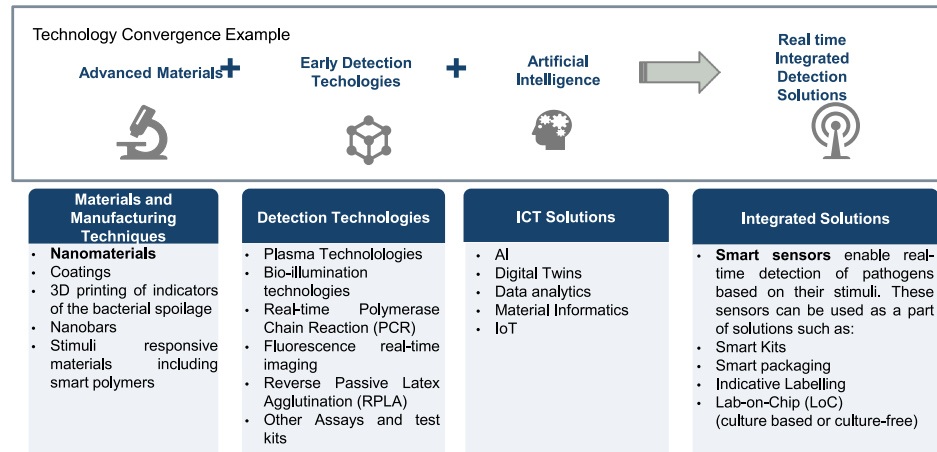
Font: IACG (2018) Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R+D and access.

2.6. Evolution of vaccine technologies and platforms



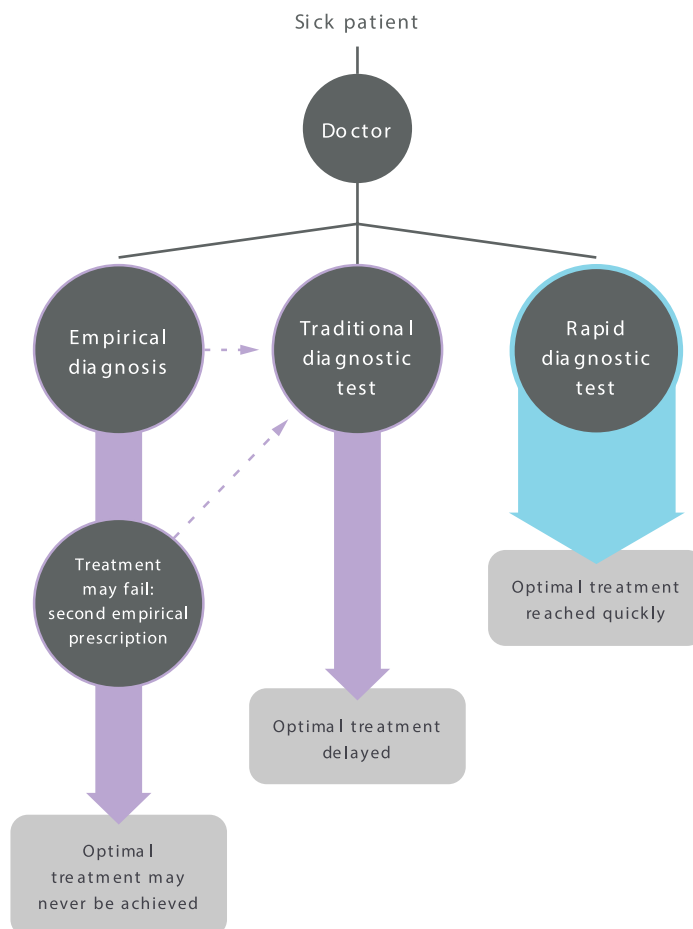
Font: Stephen J. Baker, David J. Payne, Rino Rappuoli, and Ennio De Gregorio (2018) - Technologies to address antimicrobial resistance

2.7. Enabling microbial monitoring with technology convergence



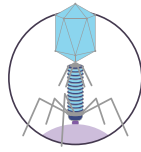
Font: Frost & Sullivan (2018). Technologies Facilitating Microbial Contamination Monitoring – Futuretech TechVision Opportunity Engine

2.8. Empirical, traditional and rapid diagnostics for AMR



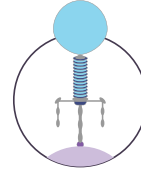
Font: Jim O'Neill (May 2016) - The Review on Antimicrobial Resistance Chaired - Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations.

2.9. Alternative products to tackle infections



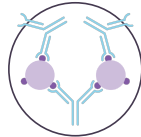
Phage therapy

Natural or engineered viruses that attack and kill bacteria



Lysins

Enzymes that directly and quickly act on bacteria



Antibodies

Bind to particular bacteria or their products, restricting their ability to cause disease



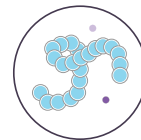
Probiotics

Prevent pathogenic bacteria colonising the gut



Immune stimulation

Boosts the patient's natural immune system



Peptides

Non-mammalian animals' natural defences against infection

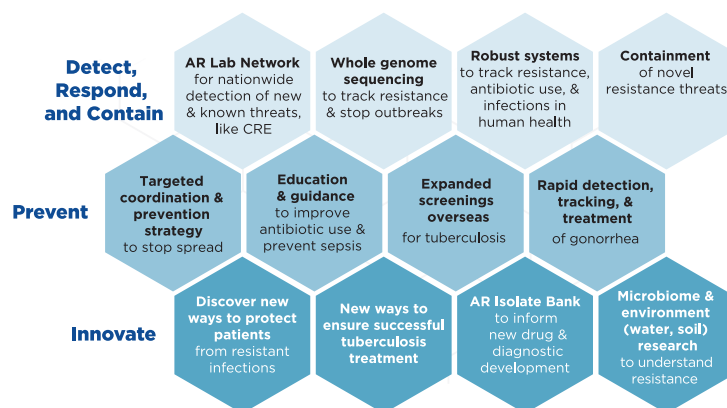
Font: Jim O'Neill (May 2016) - The Review on Antimicrobial Resistance Chaired - Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations.

2.10. Antibiotic resistance solutions



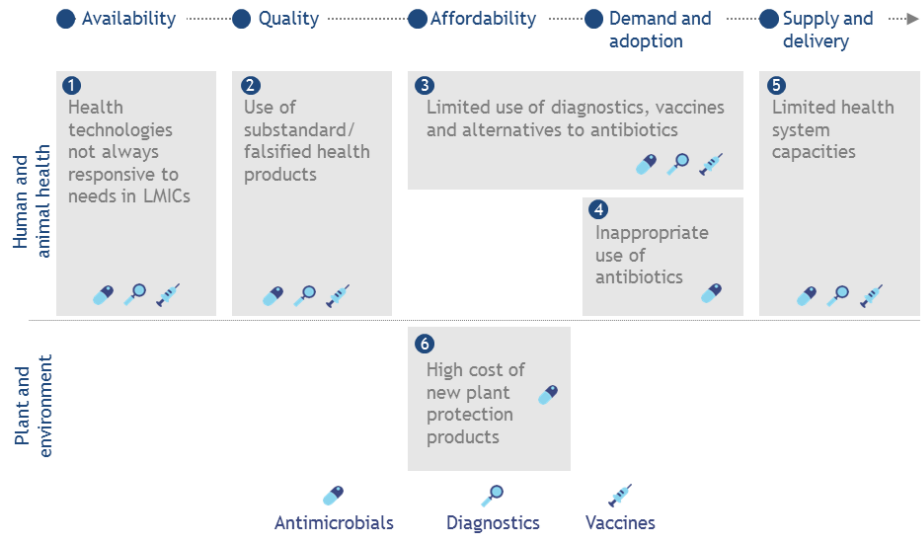
Tackle the threat of antibiotic resistance, when bacteria no longer respond to the drugs designed to kill them
Drive aggressive action with healthcare, veterinary, and agriculture partners nationwide

- Empower the nation to respond comprehensively, efficiently, and effectively



Font: Centers for Disease Control and Prevention (2018) What CDC is Doing: Antibiotic Resistance (AR). Solutions Initiative

2.11. Challenges in access to AMR-related technologies in LMICs



Font: IACG (2018) Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R+D and access.

3

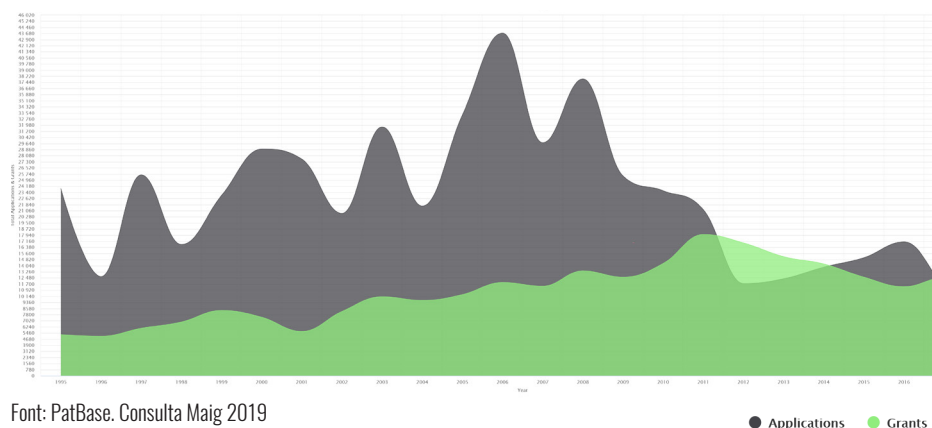
Anàlisi de patents

Per a l'anàlisi de patents vinculat a Resistència Microbiana s'ha preponderat la inclusió dels camps següents:

- Nous medicaments antimicrobians (incloent molècules químiques, medicaments biològics, pèptids i vacunes)
- Mètodes de Diagnòstic microbians incloent bacterià, viral or fungicida
- Revestiments i material antimicrobià

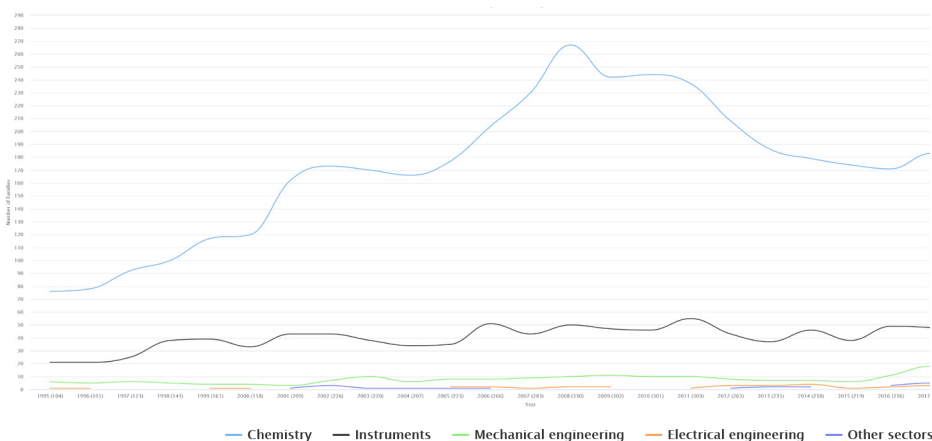
3.1. Evolució patents sol·licitades i concedides

L'anàlisi de patents sol·licitades i concedides permet apreciar la tendència de creixement en els darrers 25 anys en l'àmbit ARM. Alhora il·lustra que la proporció de les sol·licituds finalment **concedides** fou de 47,7%.



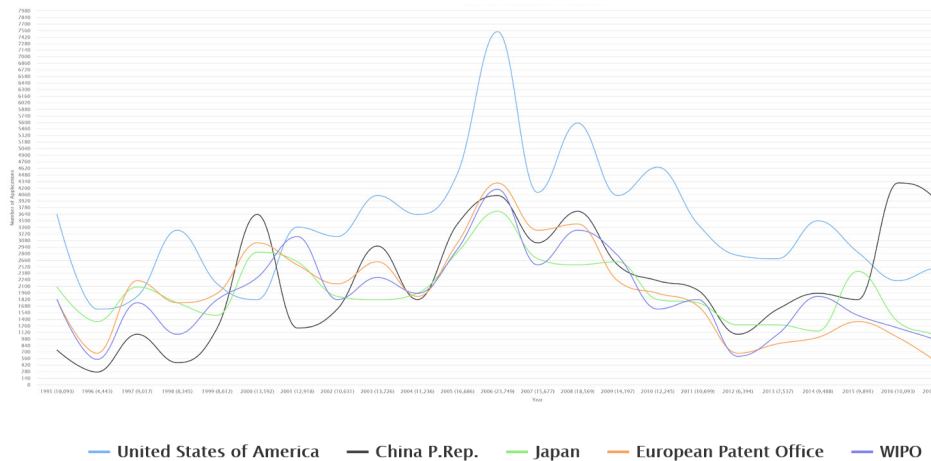
3.2 Sector tecnològic de les patents sol·licitades

En els darrers 20 anys, les tecnologies més actives en patents sol·licitades en l'àmbit de la resistència microbiana pertanyen als camps següents: química, instruments, enginyeria mecànica, enginyeria elèctrica i, finalment, "altres camps".



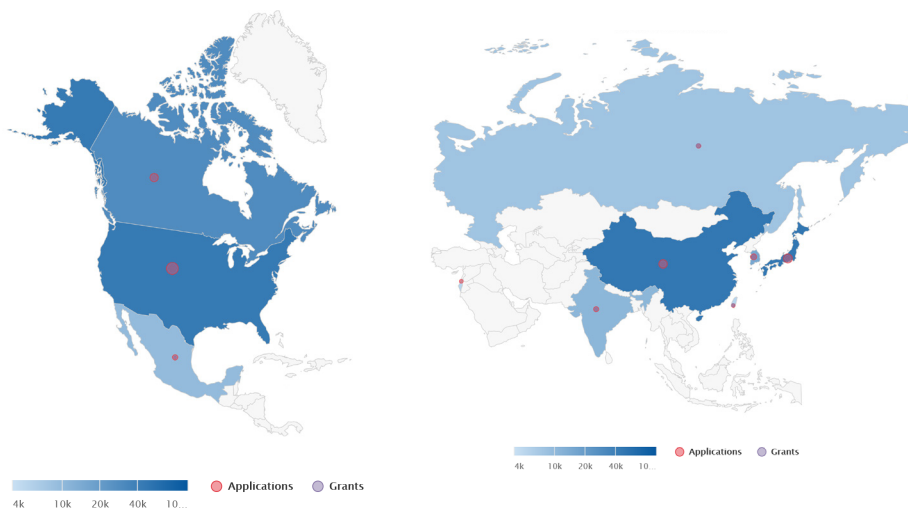
3.3. Localització de la sol·licitud de patents

A nivell global, els països on els darrers 25 anys s'han gestionat més sol·licituds de patents són **Estats Units, Japó, Xina i la Unió Europea**.



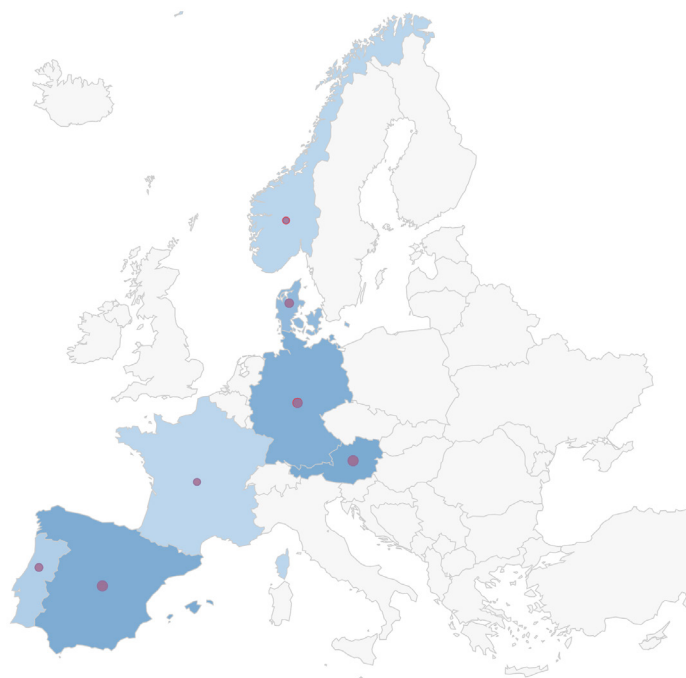
Font: PatBase. Consulta Maig 2019

Estats Units i Canada són molt actius en sol·licituds de patents de l'àmbit ARM. En el **continent asiàtic**, Japó i Xina són els països més actius, amb una diferència molt petita en sol·licituds, tot i que Japó té més patents concedides que Xina.



Font: PatBase. Consulta Maig 2019

Dins de la Unió Europea, tal i com ens mostra el mapa, els països amb més sol·licituds de patents són, per ordre decreixent, Àustria, Espanya, Alemanya, Dinamarca i Noruega.

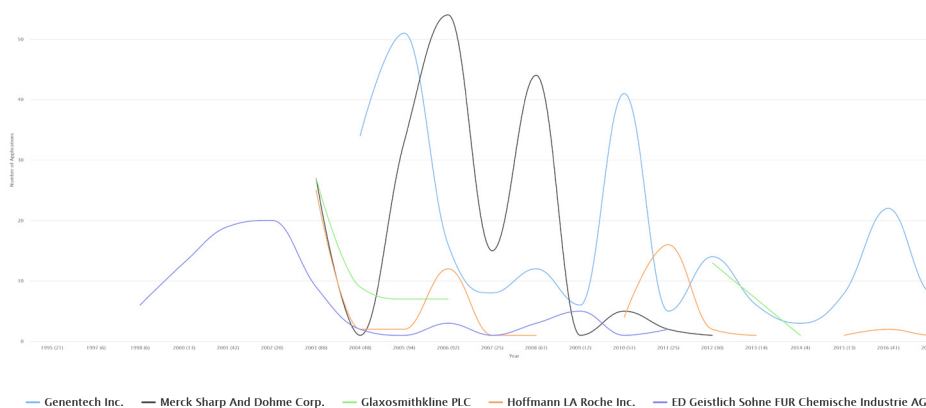


Font: PatBase. Consulta Maig 2019



3.4 Sol·licitants de patents en els darrers 25 anys

El següent gràfic explica quines són les vuit organitzacions més actives en sol·licitants de patents en els darrers 25 anys, i mostra en quins períodes temporals s'han concentrat aquestes sol·licituds. Destaquen, entre d'altres, Genentech, Merck Sharp & Dohme, i Galaxosmithkline.



Font: PatBase. Consulta Maig 2019

3.7. ANNEX METODOLÒGIC

La informació aportada en el capítol “Anàlisi de patents” es refereix a l’estudi realitzat sobre una mostra de **664.972 sol·licituds de patents** en l’àmbit de l’AMR relacionades amb **antimicrobians, recobriments i mètodes de diagnòstic**.

L’estudi ha estat centrat en l’activitat de patents mundial els últims 20 anys, amb especial èmfasi a Europa.

101.176	59.670	664.972	876.996
Família de patents	Família de patents concedides	Sol·licituds	Publicacions
Nombre total de famílies en aquest conjunt de resultats	Nombre total de famílies amb publicacions concedides en aquest conjunt de resultats	Aplicacions en aquest resultat	Publicacions en aquest resultat

Font: PatBase. Consulta Maig 2019

El criteri pel que s’ha fet la busca d’aquest informe ha estat el de màxim **enfoc en l’àmbit** tot i mantenint el principi d’abast, o consideració de diversos camps relacionats. D’entre els àmbits al·lusius a Resistència Microbiana, el **més actiu** és el de **nous antimicrobians**, seguit del de recobriments antimicrobians i, en menys volum, el dels mètodes de diagnòstic.

És sabut que els documents de patents estan classificats en diferents sistemes **internacionals de classificació**, essent el més utilitzat l’International Patent Classification (**IPC**) perquè resulta útil en camps més específics. D’acord amb la nomenclatura IPC i CPC, per a l’obtenció de la mostra d’aquest informe s’ha considerat la inclusió dels índexs següents:

- A61P31/00: Antiinfectives, i.e. antibiotics, antiseptics, chemotherapeutics
- C07G11/00: Antibiotics
- A61P 31/00: Antiinfectives, i.e. antibiotics, antiseptics, chemotherapeutics
- C12Q 1/04: Determining presence or kind of microorganism; Use of selective media for testing antibiotics or bacteriocides; Compositions containing a chemical indicator therefor
- C12N7/00: Viruses; Bacteriophages; Compositions thereof; Preparation or purification thereof
- G01N2333/00: Assays involving biological materials from specific organisms or of a specific nature
- C12Q1/04: Determining presence or kind of microorganism; Use of selective media for testing antibiotics or bacteriocides; Compositions containing a chemical indicator therefor
- A61L2300/00: Biologically active materials used in bandages, wound dressings, absorbent pads or medical devices

- A61L2300/404: Biocides, antimicrobial agents, antiseptic agents
- A61L2300/406: Antibiotics
- A61L2300/408: Virucides, spermicides
- C09D5/14: Paints containing biocides, e.g. fungicides, insecticides or pesticides
- A61L2/00: Methods or apparatus for disinfecting or sterilising materials or objects other than foodstuffs or contact lenses; Accessories therefor (for contact lenses A61L12/00; atomisers for disinfecting agents A61M; sterilisation of packages or package contents in association with packaging B65B55/00; treatment of water, waste water, sewage or sludge C02F; disinfecting paper D21H21/36; disinfecting devices for water closets E03D; articles having provision for disinfection, see the relevant subclasses for these articles, e.g. H04R1/12)
- A61L31/00: Materials for other surgical articles , e.g. stents, stent-grafts, shunts, surgical drapes, guide wires, materials for adhesion prevention, occluding devices, surgical gloves, tissue fixation devices (shape or structure of stent-grafts A61F2/07, of stents A61F2/82, of surgical gloves A61B42/00, of surgical drapes A61B46/00, of occluding devices A61B17/12022)
- G01N2333/00: Assays involving biological materials from specific organisms or of a specific nature
- A61L2420/00: Materials or methods for coatings medical devices.

hubb30.

UNA ALIANÇA PER PROMOUR LA
INNOVACIÓ DEL TERRITORI B30

www.hubb30.cat

Una iniciativa de:



Projecte cofinançat per:

