

Reagire alla malattia di Lyme

Con l'aumento del numero di casi, gli scienziati stanno riconsiderando gli antibiotici esistenti, insieme a nuovi vaccini e terapie, per prevenire o curare le infezioni e per contrastare la persistenza della malattia dopo il trattamento.

Di [Mike Mav](#)

Con l'aumento del numero di casi, gli scienziati stanno riconsiderando gli antibiotici esistenti, insieme a nuovi vaccini e terapie, per prevenire o curare le infezioni e per contrastare la persistenza della malattia dopo il trattamento.

La malattia di Lyme, che prende il nome dalla città del Connecticut dove gruppi di bambini svilupparono una malattia allora misteriosa negli anni '70, è silenziosamente diventata una delle minacce per la salute pubblica più ostinate dell'emisfero settentrionale. Le zecche patogene si stanno diffondendo in Nord America e in Europa, e con loro, il batterio *Borrelia* che causa la malattia. "Le popolazioni di zecche e il rischio di infezione associato stanno aumentando rapidamente", afferma il parassitologo Ondřej Hajdušek dell'Accademia Ceca delle Scienze. I numeri lo confermano: ogni anno vengono identificati più di 400.000 casi negli Stati Uniti e oltre 200.000 in Europa¹.

Il trattamento precoce con antibiotici è efficace, ma la diagnosi spesso sfugge. I sintomi simil-influenzali si mescolano a una serie di altre malattie e la caratteristica eruzione cutanea a forma di bersaglio in espansione, descritta per la prima volta nel 1909, non si manifesta nel 20-30% dei pazienti. Quando la diagnosi è tardiva, possono comparire sintomi neurologici, cardiaci o artritici. Il crescente rischio di infezioni e complicanze a lungo termine spinge gli scienziati a ricercare migliori strumenti di prevenzione e terapie più precise.

Un'impronta crescente

Negli Stati Uniti, la malattia di Lyme è trasmessa principalmente dalla zecca dalle zampe nere (*Ixodes scapularis*), la specie in cui il ricercatore Willy Burgdorfer scoprì il batterio *Borrelia* nel 1982. Sulla costa occidentale, la sua cugina *Ixodes pacificus* ha lo stesso ruolo; in Europa,

domina la zecca del ricino (*Ixodes ricinus*). Tutte appartengono al genere *Ixodes* , un genere a corpo duro, e tutte si stanno adattando a un mondo in continua evoluzione.

In nessun luogo questo cambiamento è più evidente che negli Stati Uniti orientali, dove *I. scapularis* si è diffusa verso nord, sud e nell'entroterra. "I cambiamenti del paesaggio, l'aumento delle popolazioni di cervi e il riscaldamento climatico hanno contribuito", afferma Tanner Porter, ricercatore associato presso il Translational Genomics Research Institute di Phoenix, in Arizona. La sorveglianza conferma nuove e fiorenti popolazioni di zecche e un numero crescente di casi. Ma monitorare questa espansione è spesso complicato² . "Rilevare le zecche in nuovi luoghi non significa sempre che siano appena arrivate", osserva Porter, sottolineando che può essere un artefatto della mancanza di una sorveglianza precedente. Le proposte di citizen science, come tickMAP , possono integrare questa sorveglianza, identificando le zecche nelle contee prima che lo faccia la sorveglianza formale, sfumando il confine tra vera diffusione e rilevamento migliorato.

Negli Stati Uniti occidentali, il quadro appare più statico. *I. pacificus* mostra un'espansione limitata dell'areale e le segnalazioni sparse provenienti da luoghi come l'Alaska potrebbero riflettere un miglioramento delle capacità di rilevamento piuttosto che un cambiamento dell'ecosistema. Inoltre, i casi di Lyme nella parte occidentale rimangono una piccola parte del carico nazionale.

Quel che è certo è che le condizioni favorevoli alle zecche stanno cambiando rapidamente. Gli estremi climatici, i cambiamenti nelle comunità di animali selvatici e l'evoluzione delle abitudini umane continueranno a ridefinire i luoghi in cui prosperano le zecche e chi si trova sul loro cammino.

Un morso potenzialmente persistente

Anche quando l'infezione da Lyme viene diagnosticata precocemente e trattata con antibiotici standard come la doxiciclina, la guarigione non è garantita. John Aucott, infettivologo presso la Johns Hopkins University che segue i pazienti da oltre vent'anni, è diventato una voce autorevole per coloro i cui sintomi persistono.

"Esiste una malattia di Lyme cronica", afferma, anche se preferisce il termine "malattia di Lyme post-trattamento " (PTLD) per i pazienti che "hanno assunto antibiotici, ma non sono mai migliorati e la cui salute è cambiata per sempre".

La sua ricerca stima che il 14% dei pazienti trattati sviluppi PTLD, una prevalenza simile a quella del COVID lungo e della sindrome da stanchezza cronica dopo il virus di Epstein-Barr ³ . Aucott ha recentemente collaborato con un gruppo di esperti delle Accademie Nazionali statunitensi che ha raccomandato di raggruppare queste patologie sotto un unico ombrello: malattie croniche associate a infezioni. Tuttavia, alcuni operatori sanitari dubitano della veridicità di queste malattie persistenti. "Spesso, ciò che convince qualcuno che la malattia di Lyme cronica sia reale è quando un suo caro, o lui stesso, ne è affetto", afferma Aucott.

I pazienti descrivono spesso una stanchezza opprimente, dolori muscoloscheletrici e confusione cognitiva. Le origini biologiche rimangono oggetto di accesi dibattiti. È causata da un'infiammazione persistente, da frammenti batterici residui, da un'inattivazione autoimmune innescata da un'infezione? "Nessuno è concorde sul meccanismo d'azione della malattia di Lyme post-trattamento", ammette Aucott.

Questa incertezza non gli ha impedito di provare trattamenti che potrebbero alleviare i sintomi, anche prima che si raggiunga la piena chiarezza meccanicistica. Aucott sta conducendo uno studio clinico pilota noto come T-4, per verificare se l'antibiotico tetraciclina possa aiutare le persone affette da PTLD. Come la doxiciclina, oggi il trattamento di prima linea per la malattia di Lyme, la tetraciclina presenta ulteriori proprietà che hanno attirato la sua attenzione.

"Sono antinfiammatori oltre che antibiotici", spiega. Un tempo i reumatologi li usavano per curare l'artrite; i ricercatori li hanno studiati in modelli animali di ictus. "È più di un semplice antibiotico", afferma Aucott. Questa doppia azione gli consente di rimanere "agnostic sul meccanismo" – potrebbe essere utile indipendentemente dal fatto che la PTLD sia causata da batteri persistenti o da risposte immunitarie disorientate.

Questo studio utilizza un disegno randomizzato crossover per monitorare gli esiti relativi a stanchezza e qualità della vita nell'arco di 6 mesi. Il reclutamento è quasi completato e si prevede di analizzare i dati nel 2026.

Indizi batterici

Per prevenire le malattie croniche, alcuni scienziati ritengono che la strategia migliore sia quella di interrompere la cascata di infiammazione dannosa che il batterio della malattia di Lyme provoca nell'organismo. Brandon Jutras, microbiologo della Feinberg School of Medicine della Northwestern University di Chicago, Illinois, si è concentrato sulla parete cellulare del batterio.

"Il nostro approccio scientifico di base – se comprendiamo il batterio, comprenderemo la malattia – ci ha permesso di scoprire che la parete cellulare di peptidoglicano di *B. burgdorferi* è un fattore determinante nella patogenesi", spiega Jutras. Insolitamente, il batterio perde questo materiale della parete cellulare durante la crescita. Il peptidoglicano persiste nei tessuti molto tempo dopo la scomparsa dell'infezione⁴. Jutras ritiene che questi residui possano "plasmare la risposta immunitaria dissadattiva in alcuni casi, portando alla malattia". Se questa ipotesi fosse corretta, i trattamenti che eliminano i detriti della parete cellulare o ne bloccano gli effetti infiammatori potrebbero prevenire la progressione verso la PTLD. Il suo team sta anche studiando gli effetti degli antibiotici esistenti⁵. Un candidato di spicco, afferma, è la piperacillina, che nei topi si è dimostrata "altamente efficace e specifica per l'agente patogeno della malattia di Lyme". Attualmente, deve essere somministrato per via iniettiva, ma i ricercatori stanno lavorando per riprogettarlo come farmaco orale. Stanno

anche esplorando un'idea interessante: una singola iniezione preventiva dopo una puntura di zecca per eliminare il batterio prima che si manifestino i sintomi.

Gli studi clinici richiederanno un notevole sostegno finanziario. "Sia il sostegno federale che quello privato sono difficili da ottenere oggigiorno", afferma Jutras. Ma il potenziale – un trattamento studiato appositamente per il patogeno – rimane convincente.

Un'opzione orale

Lo scopo degli antibiotici è quello di neutralizzare il microrganismo. Ma cosa succede se il bersaglio migliore è la zecca stessa?

Questo è il concetto alla base di TP-05, un farmaco orale anti-zecche sviluppato da Tarsus Pharmaceuticals a Irvine, in California. "TP-05 è l'unico farmaco orale, on-demand, in fase di sviluppo, progettato per uccidere le zecche prima che trasmettano la malattia", afferma Sesha Neervannan, direttore operativo dell'azienda. Offre quella che lui definisce una "alternativa vaccinale" per i gruppi ad alto rischio: lavoratori forestali, escursionisti e persone che vivono in regioni ad alta densità di zecche. In uno studio di fase 2a "tick-kill", i volontari hanno ricevuto TP-05 o placebo, dopodiché sono state applicate zecche sterili sulla loro pelle. Per trasmettere il batterio di Lyme, le zecche devono solitamente rimanere attaccate per 36-48 ore, una finestra che TP-05 mira a chiudere bruscamente. Dopo 1 giorno di trattamento, la mortalità da zecche ha raggiunto il 97% nel gruppo ad alto dosaggio rispetto al 5% del placebo. Un mese dopo, la mortalità è rimasta quasi altrettanto elevata e il farmaco è stato ben tollerato.

"Abbiamo ricevuto indicazioni chiare dalla FDA", afferma Neervannan, e uno studio di fase 2b è previsto per il 2026. In assenza di profilattici orali ancora disponibili, TP-05 colma un vuoto evidente nella protezione contro la malattia di Lyme.

Un vaccino prezioso

Una pillola preventiva potrebbe aiutare chi è già a rischio. Ma alcuni scienziati ritengono che solo un vaccino possa davvero invertire la traiettoria della malattia di Lyme. Pfizer è ora in prima linea con il suo vaccino sperimentale LB6V (noto anche come VLA15), attualmente in un ampio studio di fase 3 noto come VALOR.

"La malattia di Lyme è la malattia trasmessa da vettori più comunemente segnalata in Europa e negli Stati Uniti", afferma James Groark, responsabile clinico globale del programma in fase di sperimentazione in diversi siti negli Stati Uniti, in Canada e in Europa. "Attualmente non esiste un vaccino disponibile per prevenire la malattia di Lyme negli esseri umani".

Il vaccino LB6V è mirato all'OspA, una proteina espressa dai batteri di Lyme mentre rimangono nell'intestino della zecca. Il vaccino copre i sei principali sierotipi di OspA presenti in Nord America ed Europa, con l'obiettivo di garantire un'ampia protezione.

Il meccanismo è sorprendente. "Sebbene venga somministrato a un essere umano, in realtà agisce nell'intestino di una zecca che punge l'ospite", spiega Groark. Quando una persona vaccinata viene morsa, i suoi anticorpi anti-OspA penetrano nella zecca come parte del pasto di sangue. Lì, impediscono ai batteri di fuoriuscire dalla zecca e migrare nell'uomo, prevenendo l'infezione alla fonte.

Lo studio VALOR ha arruolato circa 9.400 partecipanti dai cinque anni in su in regioni ad alta endemia. I partecipanti ricevono tre dosi prima della prima stagione della malattia di Lyme e un richiamo l'anno successivo, con risultati monitorati per due stagioni. Pfizer prevede di condividere i risultati dopo la conclusione dello studio nel 2026.

Un futuro multiforme

Non esiste una soluzione univoca alla crisi della malattia di Lyme. Potrebbe invece emergere presto una serie di interventi: una migliore sorveglianza per monitorare l'evoluzione della diffusione delle zecche; la vaccinazione per bloccare le infezioni prima che si manifestino; profilassi orali come il TP-05 per proteggere le popolazioni ad alto rischio; e antibiotici di nuova generazione progettati specificamente per supportare coloro che continuano a essere affetti da PTLD.

Con l'aumento delle popolazioni di zecche e con poche regioni completamente immuni, cresce l'urgenza di sviluppare trattamenti migliori.

Riferimenti

1. Hajdusek, O. et al. *Lancet Infect. Dis.* 25, 951–952 (2025). Google Scholar
2. Porter, WT et al. *PLoS ONE* 16, e0244754 (2021). Google Scholar
3. Aucott, N. et al. *Int. J. Infect. Dis.* 116, 230–237 (2022). Google Scholar
4. McClune, ME et al. *Sci. Trans. Med.* 17, eadr2955 (2025). Google Scholar
5. Gabby, ME et al. *Sci. Trans. Med.* 17, eadr9091 (2025).