



Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#12/2021

Inibizione farmacologica della resistenza alla colistina
nei patogeni Gram-negativi della fibrosi cistica



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Fiorentina Ascenzioni**
(Dipartimento di Biologia e Biotecnologie
C. Darwin, Sapienza Università di Roma)



Partner: **Bruno Botta** (Dipartimento
di Chimica e Tecnologia del Farmaco,
Sapienza Università di Roma), **Mattia
Mori** (Dipartimento di Biotecnologie,
Chimica e Farmacia, Università di Siena),
Stefano Salmaso (Dipartimento di Scienze
farmaceutiche e Farmacologiche, Università
di Padova)



Ricercatori coinvolti: 20



Qual è la durata dello studio: 2 anni

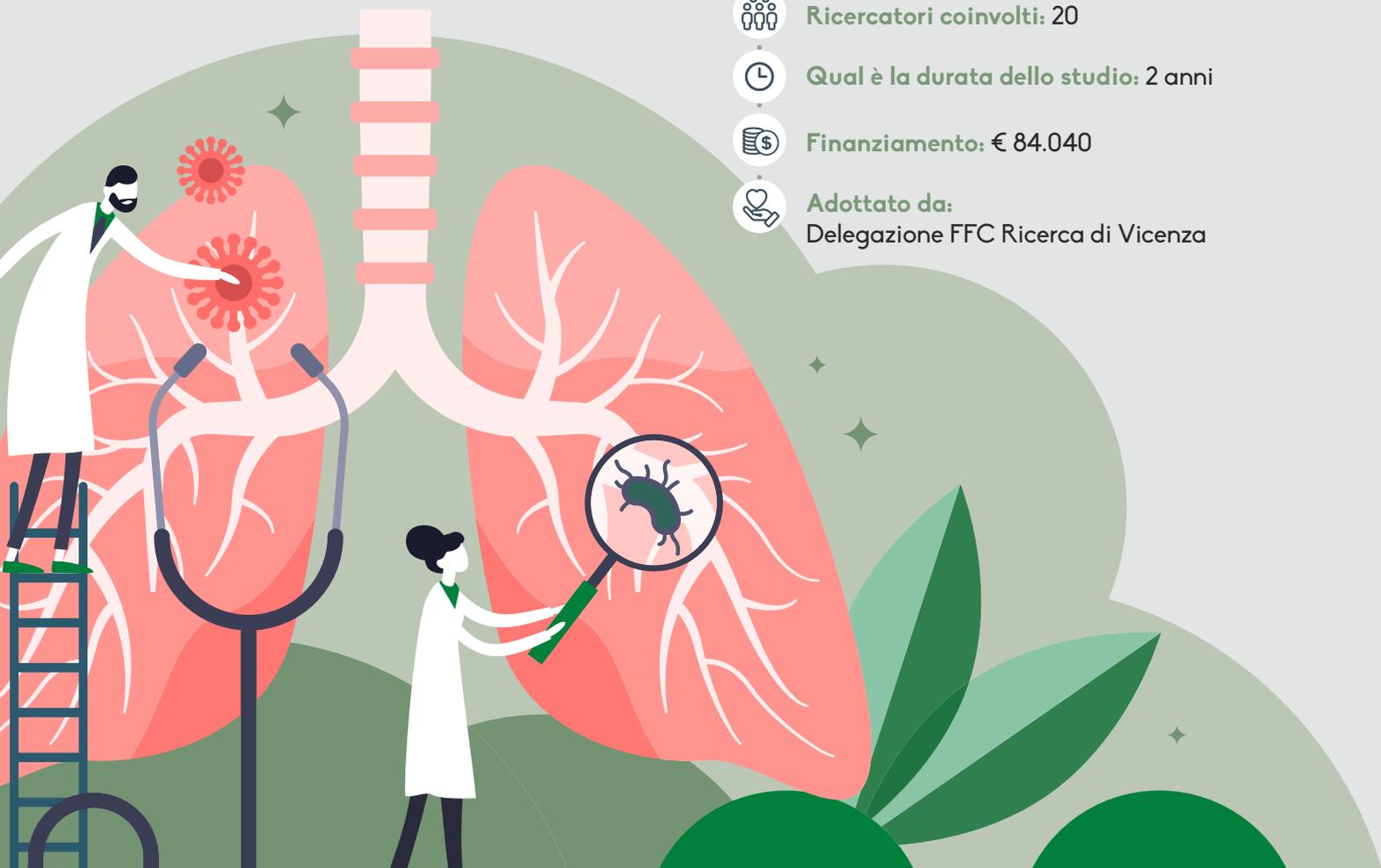


Finanziamento: € 84.040



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Vicenza





Perché è importante

La resistenza agli antibiotici è un grave problema di sanità pubblica che interessa in particolar modo le persone con fibrosi cistica (FC), in quanto il mantenimento della funzionalità polmonare è strettamente legato alla capacità di combattere le infezioni batteriche. L'antibiotico colistina è largamente usato in questa malattia per il trattamento dell'infezione polmonare da *Pseudomonas aeruginosa* (Pa). Tuttavia il batterio può sviluppare resistenza alla colistina. In precedenti progetti, i ricercatori hanno identificato degli inibitori del meccanismo di antibiotico-resistenza verso la colistina, in grado di ripristinare l'attività dell'antibiotico. L'obiettivo del presente progetto era produrre nuovi inibitori, con migliori proprietà farmacologiche e attività biologica, e progettare nanoveicoli per il loro trasporto nel polmone FC.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono stati usati metodi di modellizzazione e simulazione al computer (detti *in silico*), per produrre molecole sintetiche capaci di inibire l'enzima batterico ArnT, coinvolto nel meccanismo di resistenza alla colistina. Inoltre, sono state sviluppate nanoparticelle a base di liposomi per veicolare la colistina e i composti inibitori nel polmone FC.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Le molecole selezionate *in silico* sono state analizzate mediante test antimicrobici su cellule di *Pseudomonas aeruginosa* resistenti alla colistina, coltivate anche in forma di biofilm. Mediante test *in vitro* è stata valutata la loro capacità di legare l'enzima bersaglio ArnT. I liposomi prodotti sono stati testati per attività antimicrobica e tossicità.



Che cosa hanno ottenuto

Sono stati identificati composti, alcuni di origine naturale, che si sono dimostrati particolarmente efficaci nel rendere nuovamente sensibili alla colistina ceppi (tipi) di *P. aeruginosa*, sia di laboratorio che isolati clinici.

Sono state prodotte nanoparticelle di liposomi, contenenti i nuovi composti e la colistina, che si sono dimostrate attive. Infine, sono stati sviluppati prototipi inalabili di tale formulazione.



Che cosa succederà ora

Nel complesso questo progetto ha portato all'identificazione di molecole che contrastano la resistenza alla colistina in *P. aeruginosa* e sono stati messi a punto metodi per migliorarne l'attività e la biodisponibilità. Sono stati prodotti trasportatori per la co-somministrazione di tali composti assieme alla colistina nel polmone FC.

I composti più attivi già identificati sono pronti per passare agli studi preclinici.

Per saperne di più



Obiettivi

Ottimizzare nuove molecole anti colistina resistenza e identificare nanoveicoli per il loro trasporto nel polmone FC

Il gruppo di ricerca procede i suoi studi sulla resistenza dell'antibiotico colistina utilizzato per il trattamento di infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* in fibrosi cistica (FC). Grazie al precedente progetto FFC#15/2019, del quale questo è estensione, i ricercatori hanno identificato degli inibitori del meccanismo di antibiotico-resistenza che sono in grado di ripristinare l'attività della colistina. L'obiettivo di questo progetto è quello di ottimizzare tali inibitori e identificare dei "nanoveicoli" per il loro trasporto nel polmone FC. I ricercatori produrranno i composti inibitori dalle fonti primarie e, con un approccio combinato di analisi dei modelli virtuali, sintesi e attività antimicrobica, si propongono di identificare i composti più attivi contro la colistina resistenza. Inoltre, saranno sviluppate nanoparticelle cariche di inibitori, disegnate specificamente per il loro trasporto nel polmone FC. Nuove molecole anti colistina resistenza e opportuni sistemi di trasporto potrebbero permettere l'utilizzo della colistina per il trattamento di infezioni polmonari da batteri Gram-negativi multiresistenti.



Risultati

Identificati composti sempre più attivi nell'inibire l'antibiotico-resistenza alla colistina in *Pseudomonas aeruginosa* e sviluppate nanoparticelle per la loro somministrazione per via inalatoria

L'antibiotico colistina è largamente usato in fibrosi cistica (FC) per il trattamento dell'infezione polmonare da *Pseudomonas aeruginosa* (Pa). Tuttavia il batterio può sviluppare resistenza alla colistina. In precedenti progetti, i ricercatori hanno identificato degli inibitori del meccanismo di antibiotico-resistenza verso la colistina, in grado di ripristinare l'attività dell'antibiotico. L'obiettivo del progetto era produrre nuovi inibitori, con migliori proprietà farmacologiche e attività biologica, e progettare nanoveicoli per il loro trasporto nel polmone FC.

Attraverso metodi di modellizzazione e simulazione al computer (detti *in silico*) sono state prodotte molecole sintetiche capaci di inibire il meccanismo di resistenza alla colistina, in cui è coinvolto un enzima batterico chiamato ArnT.

I composti selezionati durante questo passaggio sono stati analizzati sia mediante test antimicrobici su *P. aeruginosa* resistenti alla colistina, coltivati anche in forma di biofilm, sia mediante test *in vitro* per valutare la loro capacità di legare l'enzima bersaglio ArnT. Sono stati identificati composti, alcuni di origine naturale e altri derivati da processi di semisintesi, che si sono dimostrati capaci di rendere nuovamente sensibili alla colistina ceppi (tipi) di *P. aeruginosa*, sia di laboratorio che isolati clinici.

Sono inoltre state sviluppate nanoparticelle a base di liposomi per veicolare la colistina e i nuovi composti all'interno del polmone. Tali nanoparticelle sono state testate sia per l'attività antimicrobica che la tossicità e ne sono stati sviluppati prototipi inalabili.

Il passaggio successivo sarà testare tramite studi preclinici i composti più attivi già identificati.

Domande di brevetto



***Inibitori della antibiotico-resistenza mediata da ArnT, brevetto italiano
N.102019000012888; brevetto in fase di valutazione per estensione in Europa e USA.***

La procedura di brevettazione è iniziata prima dell'approvazione dei progetti FFC Ricerca.

Rendiconto economico



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#12/2021

Inibizione farmacologica della resistenza alla colistina nei patogeni Gram-negativi della fibrosi cistica



Responsabile:

Fiorentina Ascenzioni

(Dipartimento di Biologia e Biotecnologie C. Darwin, Sapienza Università di Roma)



Periodo:

01/09/2021-31/08/2023



Grant assegnato:

€ 84.040



Usato per:

- Materiale di consumo

€ 48.020

- Spese viaggio/convegni

€ 1.215

- Borse di studio

€ 25.723

- Servizi scientifici

€ 817

- Spedizioni

€ 264

€ 76.039



Saldo (usato per altri progetti):

€ 8.001