



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

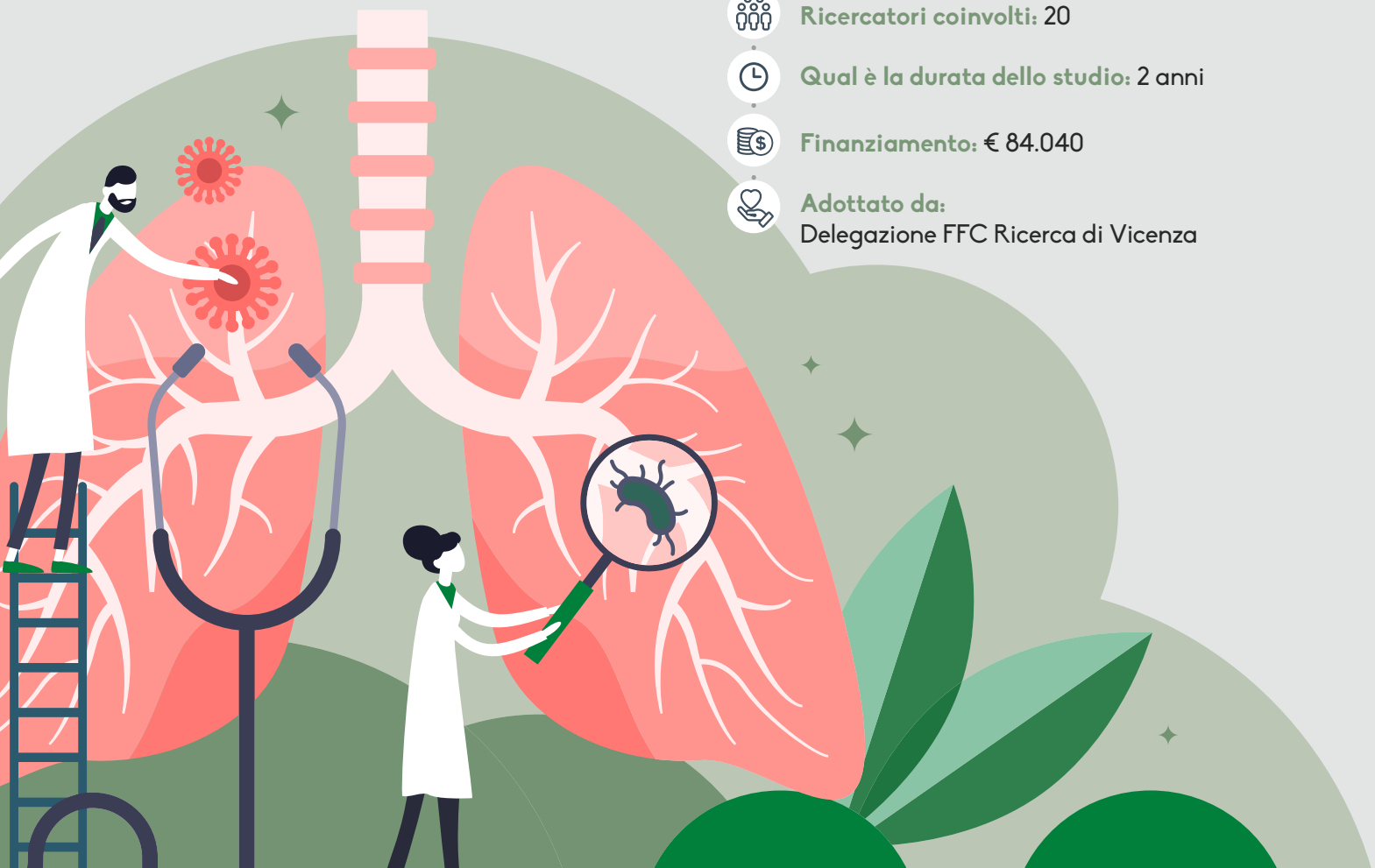


Finanziamento: € 84.040



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
- Spese viaggio/convegni
- Borse di studio
- Servizi scientifici
- Spedizioni

€ 48.020

€ 1.215

€ 25.723

€ 817

€ 264

€ 76.039



**Saldo (usato per altri progetti):**

€ 8.001