



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



Progetto FFC#14/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Nuove armi contro *Mycobacterium abscessus* e altri micobatteri non tubercolari



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Maria Rosalia Pasca**

Università degli Studi di Pavia,
Dip. di Biologia e Biotecnologia
"Lazzaro Spallanzani"

Partner: **Vladimir Makarov**, Federal
Research Center, Mosca, Russia
Santiago Ramón-García, University
of Zaragoza, Spagna

Enrico Tortoli, Ospedale San Raffaele
di Milano, Div. di Immunologia,
Trapianti e Malattie Infettive



Ricercatori coinvolti: 12



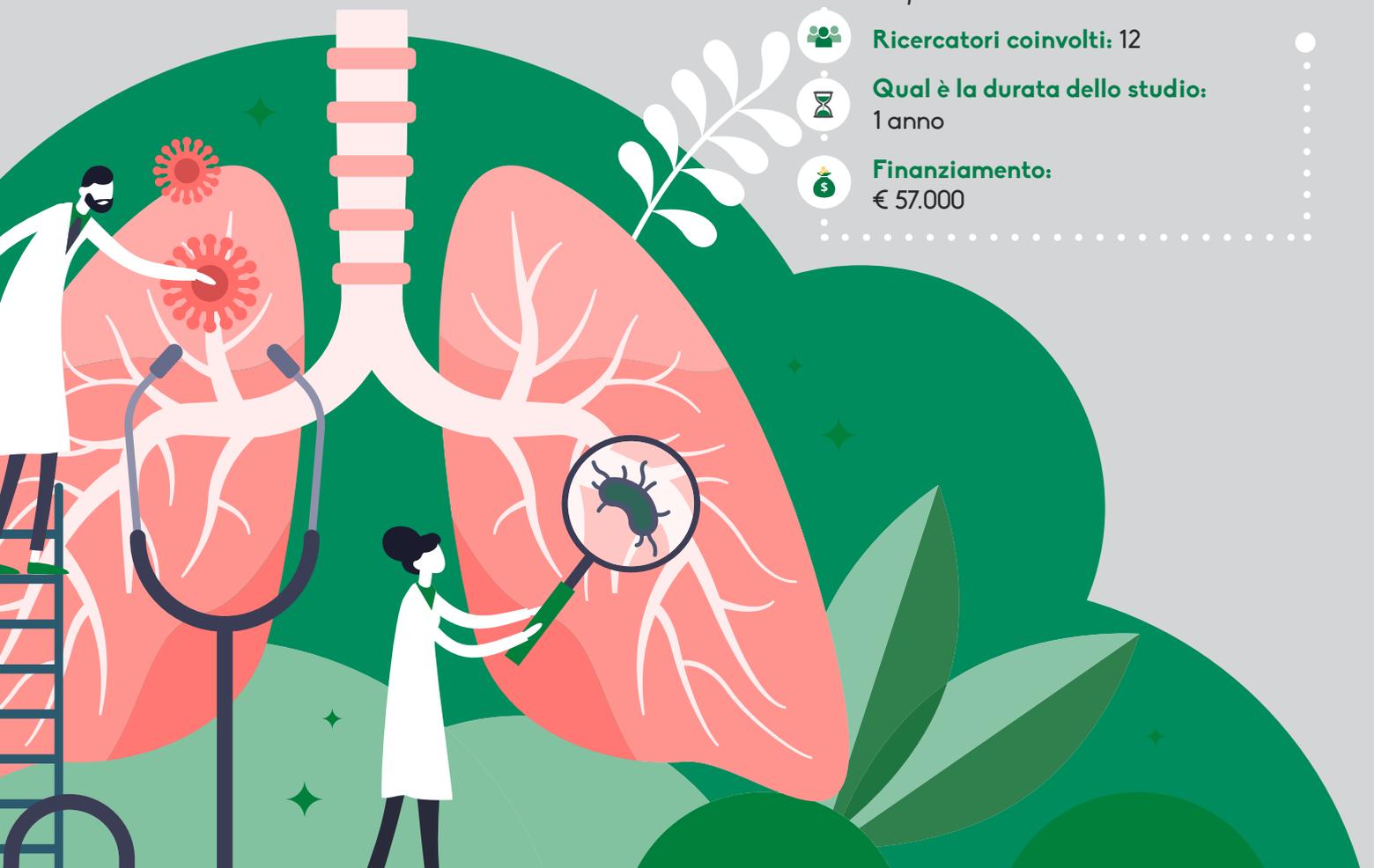
Qual è la durata dello studio:

1 anno



Finanziamento:

€ 57.000





Perché è importante

Mycobacterium abscessus (Mab) è un micobatterio non tubercolare (NTM) molto diffuso e sempre più preoccupante per le persone con fibrosi cistica (FC). Data la sua resistenza agli antibiotici, c'è un urgente bisogno di nuovi farmaci efficaci contro Mab.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Per identificare nuovi composti attivi su Mab sono state seguite due strade: la strategia di riposizionamento (o *repurposing strategy*), cioè l'uso di farmaci già approvati per malattie diverse dalla FC, e la ricerca di nuove molecole. L'efficacia e la tossicità dei composti presi in considerazione è stata valutata grazie a modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo*.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Con la strategia di riposizionamento sono stati individuati due composti (meflochina e un derivato del benzimidazolo) attivi contro *M. abscessus* e altri micobatteri non tubercolari, tra cui batteri multifarmaco-resistenti.

Per quanto riguarda la ricerca di nuove molecole, sono stati testati oltre 700 composti. Tra questi, ne è stato individuato uno con attività battericida contro la crescita di *M. abscessus* che si trasforma in un metabolita, indicato con il codice 11226084.



Che cosa hanno ottenuto

Si è visto che sia la meflochina sia il derivato del benzimidazolo interferiscono con la biosintesi degli acidi micolici, importanti componenti della parete cellulare dei micobatteri. La meflochina può essere usata in combinazione con altri farmaci.

Il composto 11226084 si è dimostrato molto attivo non solo contro Mab ma anche contro gli altri MNT e i batteri multifarmaco-resistenti.



Che cosa succederà ora

È in corso la valutazione preclinica di 11226084 per dimostrare definitivamente se il composto può rappresentare una promettente terapia contro *M. abscessus*. Gli studi preclinici procederanno e il composto verrà protetto da brevetto.

Per saperne di più



Obiettivi

Ricerca europea per trovare nuovi antibiotici contro *Mycobacterium abscessus*, il più diffuso dei micobatteri non tubercolari, dannosi per il polmone FC.

I micobatteri non tubercolari (MNT) stanno emergendo come importanti patogeni nelle infezioni polmonari che colpiscono i pazienti, soprattutto adulti, affetti da fibrosi cistica (FC). Tra le sottospecie di MNT, *Mycobacterium abscessus* (Mab) sta diventando il patogeno più diffuso e più preoccupante nei Centri FC in tutto il mondo perché resistente a molti farmaci. C'è un urgente bisogno di nuovi farmaci contro Mab. Questo progetto continua il precedente FFC#19/2018 e conta sulla collaborazione dell'Istituto S. Raffaele di Milano, l'Università di Mosca e l'Università di Saragozza. I ricercatori intendono approfondire lo studio dei nuovi composti da loro già identificati, di altri in precedenza scoperti e sintetizzarne altri ancora. Per ciascuno composto verranno valutati il meccanismo d'azione e l'eventuale sviluppo di resistenza dei micobatteri, l'attività *in vitro* nei confronti del biofilm di Mab e, sempre *in vitro*, la loro possibile attività sinergica in combinazione con farmaci già in uso per il trattamento della FC. I migliori composti saranno ulteriormente caratterizzati e saranno testati *in vivo* usando un modello di topo FC infettato da Mab, al fine di trovare armi più efficaci contro Mab stesso e altri MNT.



Risultati

Identificati due farmaci attivi contro *M. Abscessus* e altri micobatteri non tubercolari (MNT) e sintetizzato il composto 11226084 anch'esso promettente per combattere le infezioni da micobatteri.

La diffusione di *Mycobacterium abscessus* (Mab) come agente patogeno della fibrosi cistica (FC) è una minaccia in tutto il mondo perché è resistente a numerosi antibiotici. Per questo motivo, i ricercatori stanno cercando nuovi farmaci attivi contro questo patogeno seguendo due approcci, una strategia di riposizionamento (o *repurposing strategy*) e la ricerca di nuove molecole. Mediante la *repurposing strategy*, procedura utile per ridurre tempi e costi per identificare nuovi farmaci, i ricercatori hanno individuato due composti (meflochina e un derivato del benzimidazolo) attivi contro *M. abscessus* e altri micobatteri non tubercolari (MNT), inclusi particolari batteri multifarmaco-resistenti (MDR). Gli esperimenti condotti hanno dimostrato che entrambi i composti interferiscono con la biosintesi degli acidi micolici, importanti componenti della parete cellulare dei micobatteri. È stato inoltre dimostrato che uno di questi composti, la meflochina, un noto antimalarico, può essere usato in combinazione con altri farmaci. Mediante la seconda strategia, quella volta alla ricerca di nuove molecole, su oltre 700 composti testati, ne è stato identificato uno con un'attività battericida contro la crescita di *M. abscessus*. I ricercatori hanno dimostrato che tale composto si trasforma in un metabolita, al quale è stato associato il codice 11226084, molto attivo non solo contro Mab ma anche contro gli altri MNT e i batteri MDR. È in corso la valutazione preclinica di 11226084. Il composto è risultato avere attività battericida ed essere attivo contro il biofilm prodotto da *M. abscessus*. È stato valutato che è anche attivo nei topi infettati da Mab mediante somministrazione intranasale. Altri studi saranno necessari per dimostrare definitivamente se 11226084 sia un farmaco promettente da usare in terapia contro *M. abscessus*.

Publicazioni



The Antimalarial Mefloquine Shows Activity against *Mycobacterium abscessus*, Inhibiting Mycolic Acid Metabolism, *International journal of molecular sciences*, Volume 22, Agosto 2021



Article

The Antimalarial Mefloquine Shows Activity against *Mycobacterium abscessus*, Inhibiting Mycolic Acid Metabolism

Giulia Degiacomi ^{1,†}, Laurent Roberto Chiarelli ^{1,†}, Deborah Recchia ¹, Elena Petricci ², Beatrice Gianibbi ², Ersilia Vita Fiscarelli ³, Lanfranco Fattorini ⁴, Fabrizio Manetti ² and Maria Rosalia Pasca ^{1,*}

¹ Department of Biology and Biotechnology “Lazzaro Spallanzani”, University of Pavia, 27100 Pavia, Italy; giulia.degiacomini@unipv.it (G.D.); laurent.chiarelli@unipv.it (L.R.C.); deborah.recchia01@universitadipavia.it (D.R.)

² Department of Biotechnology, Chemistry and Pharmacy, University of Siena, via Aldo Moro 2, 53100 Siena, Italy; elena.petricci@unisi.it (E.P.); beatrice.gianibbi@student.unisi.it (B.G.); fabrizio.manetti@unisi.it (F.M.)

³ Cystic Fibrosis Diagnostics, Microbiology and Immunology Diagnostics, Bambino Gesù Children’s Hospital IRCCS, 00165 Rome, Italy; evita.fiscarelli@opbg.net

⁴ Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, 00161 Rome, Italy; lanfranco.fattorini@iss.it

* Correspondence: mariarosalia.pasca@unipv.it; Tel.: +39-0382-985576

† These authors contributed equally to this work.

Author Contributions: Conceptualization, M.R.P. and F.M.; methodology, F.M., L.R.C., G.D., D.R., E.P., B.G., E.V.F. and L.F.; software, F.M.; validation, F.M., L.R.C., G.D. and M.R.P.; formal analysis, L.R.C., G.D., D.R., E.P. and B.G.; investigation, F.M., L.R.C., G.D., D.R., E.P. and B.G.; resources, M.R.P. and F.M.; data curation, F.M., L.R.C., G.D. and M.R.P.; writing—original draft preparation, F.M., L.R.C. and G.D.; writing—review and editing, F.M. and M.R.P.; visualization, F.M. and M.R.P.; supervision, F.M. and M.R.P.; project administration, M.R.P.; funding acquisition, M.R.P. and F.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Italian Cystic Fibrosis Foundation, grant number FFC#14/2020 (adopted by Smartform/Tattooform, Delegazione FFC di Belluno con i rocciatori di Fonzaso) (Giulia Degiacomi, Laurent Roberto Chiarelli, Deborah Recchia, Fabrizio Manetti and Maria Rosalia Pasca). This research was also funded by the Italian Ministry of Education, University and Research (MIUR): Dipartimenti di Eccellenza Program (2018–2022)—Dept. of Biology and Biotechnology “L. Spallanzani”, University of Pavia (Giulia Degiacomi, Laurent Roberto Chiarelli, Deborah Recchia and Maria Rosalia Pasca), and Dept. of Biotechnology Chemistry and Pharmacy, University of Siena (Fabrizio Manetti, Elena Petricci, and Beatrice Gianibbi).

Pubblicazioni



Pipeline of anti-*Mycobacterium abscessus* small molecules: Repurposable drugs and promising novel chemical entities, *Medicinal research reviews*, Volume 41, 2021

Received: 19 October 2020 | Revised: 1 February 2021 | Accepted: 17 February 2021

DOI: 10.1002/med.21798

REVIEW ARTICLE

Medicinal Research Reviews WILEY

Pipeline of anti-*Mycobacterium abscessus* small molecules: Repurposable drugs and promising novel chemical entities

Anna Egorova¹ | Mary Jackson² | Victor Gavriluk¹ |
Vadim Makarov¹ 

¹Research Center of Biotechnology RAS,
Moscow, Russia

²Mycobacteria Research Laboratories,
Department of Microbiology, Immunology
and Pathology, Colorado State University,
Colorado, Fort Collins, USA

Correspondence

Vadim Makarov, Research Center of
Biotechnology RAS, 33-2 Leninsky Prospect,
Moscow 119071, Russia.
Email: makarov@inbi.ras.ru

Funding information

National Institute of Allergy and Infectious
Diseases, Grant/Award Number: AI116525;
Cystic Fibrosis Trust, Grant/Award Number:
SRC 010; Italian Cystic Fibrosis Foundation,
Grant/Award Number: FFC#14/2020;
Cystic Fibrosis Foundation

Abstract

The *Mycobacterium abscessus* complex is a group of emerging pathogens that are difficult to treat. There are no effective drugs for successful *M. abscessus* pulmonary infection therapy, and existing drug regimens recommended by the British or the American Thoracic Societies are associated with poor clinical outcomes. Therefore, novel antibacterial drugs are urgently needed to contain this global threat. The current anti-*M. abscessus* small-molecule drug development process can be enhanced by two parallel strategies—discovery of compounds from new chemical classes and commercial drug repurposing. This review focuses on recent advances in the finding of novel small-molecule agents, and more particularly focuses on the

ACKNOWLEDGMENTS

Research on *Mycobacterium abscessus* inhibitors in the Jackson laboratory was supported by a grant from the National Institutes of Health/National Institute of Allergy and Infectious Diseases (AI116525), a Strategic Research Centre award (SRC 010) from the Cystic Fibrosis Trust (UK), and an award from the Cystic Fibrosis Foundation (Bethesda, MD, USA). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the NIH. Authors also would like to thank the Italian Cystic Fibrosis Foundation (grant number FFC#14/2020) for financial support.



Publicazioni



Nitric oxide-releasing compounds for the treatment of lung infections, *Drug Discovery Today*, Volume 26, Febbraio 2021

Rendiconto economico



Progetto FFC#14/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Nuove armi contro *Mycobacterium abscessus* e altri micobatteri non tubercolari



Periodo:

01/09/2020 – 31/08/2021



Responsabile:

Maria Rosalia Pasca

Dip. di Biologia e Biotecnologia "Lazzaro Spallanzani", Università degli Studi di Pavia



Partner:

Vladimir Makarov

Federal Research Center, Moscow

Santiago Ramón-García

University of Zaragoza

Enrico Tortoli

Ospedale San Raffaele di Milano, Div. di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive



Grant assegnato:

€57.000



Usato per:

- Materiale di consumo €51.697
- Spese viaggio/convegni €1.000
- Consulenze scientifiche €645

€53.342



Saldo (usato per altri progetti)

€3.658