



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

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#18/2021

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: Vadim Makarov (Federal Research Center, Moscow), **Santiago Ramón García** (University of Zaragoza), **Enrico Tortoli** (Div. di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive - HSR, Milano)



Ricercatori coinvolti: 15



Qual è la durata dello studio: 1 anno

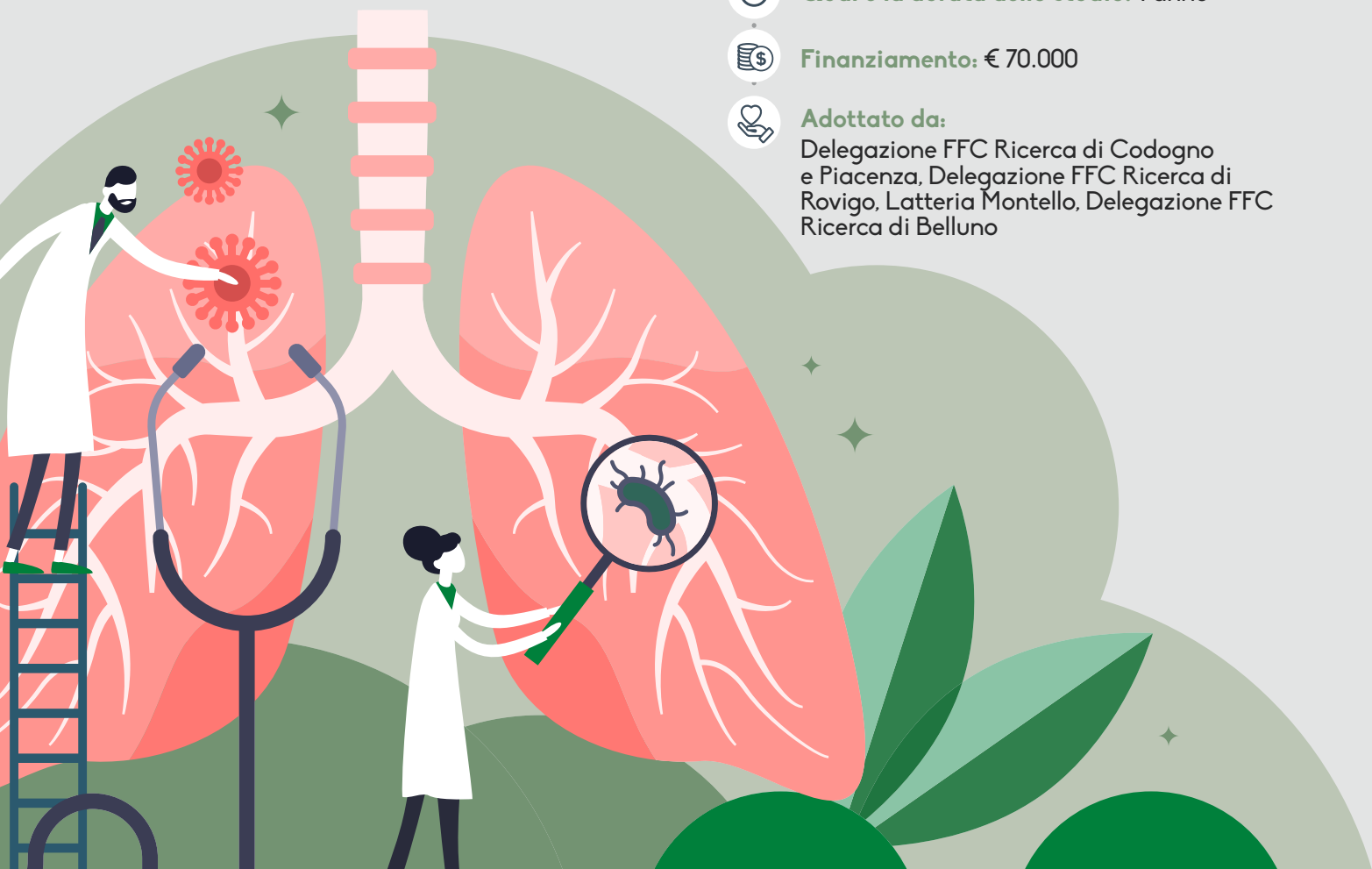


Finanziamento: € 70.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Codogno e Piacenza, Delegazione FFC Ricerca di Rovigo, Latteria Montello, Delegazione FFC Ricerca di Belluno





Perché è importante

Tra le sottospecie di Micobatteri Non Tubercolari (MNT), *Mycobacterium abscessus* (Mab) è sempre più diffuso tra le persone con fibrosi cistica (FC) in tutto il mondo e sta diventando il patogeno più preoccupante. Infatti, Mab è resistente a molti farmaci e sono necessari nuovi antibiotici con un nuovo meccanismo di azione attivo contro questo patogeno.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Grazie ai precedenti progetti [FFC#19/2018](#) e [FFC#14/2020](#) è stato individuato un composto altamente efficace chiamato 11226084, attivo contro Mab anche su tipi di Mab multiresistenti agli antibiotici isolati da persone con FC. Inoltre è attivo contro il biofilm prodotto da Mab e può essere usato in combinazione con altri farmaci impiegati nella terapia FC.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

È stato approfondito il meccanismo d'azione di 11226084 e la sua attività contro altri patogeni, anche attraverso studi di tossicità e farmacocinetica su modelli di topo. È stata testata su Mab l'attività dei modulatori di CFTR (ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor), sia da soli che in combinazione con 11226084 e con altri farmaci anti-Mab.



Che cosa hanno ottenuto

Si è visto che 11226084 inibisce alcune vie metaboliche essenziali per il batterio. Inoltre, il composto si è dimostrato attivo dopo somministrazione intranasale nei topi infettati da Mab e contro altri microrganismi che possono causare malattie polmonari tra gli individui affetti da FC, come *Acinetobacter baumannii* e *Staphylococcus aureus*. L'uso in combinazione con i farmaci modulatori non ha mostrato nessun antagonismo di attività.



Che cosa succederà ora

I risultati emersi indicano che 11226084 è un nuovo composto promettente per la cura delle infezioni polmonari causate da *Mycobacterium abscessus*.

Il gruppo di ricerca ha appena depositato un brevetto relativo all'attività di 11226084 con la proprietà di FFC Ricerca; un altro brevetto è in preparazione.

Per saperne di più



Obiettivi

Valutazione estensiva dell'attività di un composto anti *Mycobacterium abscessus* precedentemente caratterizzato: test *in vitro* e *in vivo*

Tra le sottospecie di Micobatteri Non Tubercolari (MNT), *Mycobacterium abscessus* (Mab) sta diventando il patogeno più diffuso e il più preoccupante per i Centri fibrosi cistica in tutto il mondo. Infatti, Mab è resistente a molti farmaci grazie alla sua fisiologia e all'acquisizione di nuovi meccanismi di resistenza agli antibiotici. Alla luce dei risultati raggiunti nei precedenti progetti quali FFC#19/2018 e il più recente progetto pilota FFC#14/2020, l'obiettivo del progetto è capire se 11226084, un composto altamente efficace contro Mab e parzialmente caratterizzato nei precedenti progetti, possa rappresentare un farmaco promettente per l'uso in terapia contro Mab. Per perseguire l'obiettivo del progetto, i ricercatori eseguiranno studi di tossicità, di farmacocinetica e indagheranno il meccanismo d'azione del composto. Sarà inoltre valutata l'attività dei correttori genici da soli e in combinazione con 11226084 e/o attuali farmaci contro Mab ed eseguiranno test *in vivo* su modelli di topo.



Risultati

Il composto 11226084 è attivo contro *Mycobacterium abscessus* e nel prevenire la formazione del biofilm batterico; può anche essere usato in combinazione con i farmaci modulatori di CFTR

L'incidenza di *Mycobacterium abscessus* (Mab) è in aumento tra i soggetti affetti da fibrosi cistica (FC) in tutto il mondo. La terapia farmacologica contro Mab dura fino a 2 anni e il fallimento del trattamento è associato a un declino accelerato della funzione polmonare. L'attuale disponibilità di farmaci è molto scarsa, pertanto sono necessari nuovi antibiotici con un nuovo meccanismo di azione attivo contro questo patogeno emergente. Per perseguire questo obiettivo, sono state usate tecniche microbiologiche, chimiche e biochimiche. Sono stati testati più di 700 composti tra cui solo uno si è dimostrato avere attività battericida contro Mab. Questa molecola, chiamata 11226084, è attiva anche contro gli isolati clinici di Mab multiresistenti agli antibiotici, contro il biofilm prodotto da Mab e può essere usata in combinazione con altri farmaci usati in terapia FC, poiché non è stato identificato alcuna azione antagonista. Inoltre, questo composto si è dimostrato attivo dopo somministrazione intranasale nei topi infettati da Mab e contro altri microrganismi che possono causare malattie polmonari tra gli individui affetti da FC, come *Acinetobacter baumannii* e *Staphylococcus aureus*.

I risultati dimostrano che 11226084 inibisce la divisione cellulare batterica, in particolare agendo sull'attività dell'enzima FtsZ.

Tutti i risultati indicano che 11226084 è un nuovo composto promettente per la cura delle infezioni polmonari causate da Mab.

Il gruppo di ricerca ha appena depositato un brevetto relativo all'attività di questo composto con la proprietà di FFC Ricerca; un altro brevetto è in preparazione.

Pubblicazioni



Mycobacterium abscessus Infections in Cystic Fibrosis Individuals: A Review on Therapeutic Options

International Journal of Molecular Sciences, 2023



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Mycobacterium abscessus Infections in Cystic Fibrosis Individuals: A Review on Therapeutic Options

Deborah Recchia [†], Giovanni Stelitano [†], Alessandro Stamilla [‡], Damaris L. Gutierrez [‡], Giulia Degiacomi [‡], Laurent R. Chiarelli [‡] and Maria Rosalia Pasca ^{*‡}

Department of Biology and Biotechnology "L. Spallanzani", University of Pavia, 27100 Pavia, Italy

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

[†] These authors equally contributed to the work.

Abstract: *Mycobacterium abscessus* is an opportunistic pathogen that mainly colonizes and infects cystic fibrosis patients' lungs. *M. abscessus* is naturally resistant to many antibiotics such as rifamycin, tetracyclines and β -lactams. The current therapeutic regimens are not very effective and are mostly based on repurposed drugs used against *Mycobacterium tuberculosis* infections. Thus, new approaches and novel strategies are urgently needed. This review aims to provide an overview of the latest ongoing findings to fight *M. abscessus* infections by analyzing emerging and alternative treatments, novel drug delivery strategies, and innovative molecules.

Keywords: *Mycobacterium abscessus*; alternative strategies; nitric oxide; phage therapy; antivirulence compounds; antimicrobial peptides; phytochemicals; drug delivery

Author Contributions: Conceptualization, G.D. and M.R.P.; writing—review and editing, D.R., G.S., D.L.G., A.S., L.R.C., G.D. and M.R.P.; supervision, M.R.P.; project administration, M.R.P.; and funding acquisition, M.R.P. 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#18/2021 (adopted by Delegazione FFC Ricerca di Codogno e Piacenza, Delegazione FFC Ricerca di Rovigo, Delegazione FFC Ricerca di Belluno, Nonno Nanni Latteria Montello), and FFC#5/2022 (adopted by: Gruppo di sostegno FFC Ricerca "Miriam Colombo"—Ospedaletti; Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Grado—Gorizia; Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Benevento; Delegazione FFC Ricerca di Monterotondo Roma; Delegazione FFC Ricerca di Vigevano; Delegazione FFC Ricerca di Trieste; Delegazione FFC Ricerca di Sassari Castelsardo; Delegazione FFC Ricerca di Moncalvo; Delegazione FFC Ricerca di Lecce).

Abstract presentati a congressi scientifici



- ***A drug candidate against Mycobacterium abscessus and other cystic fibrosis pathogens. EMBO Workshop on Tuberculosis 2022. From innovation to intervention***
Paris, France, September 12- 16, 2022
- ***A new weapon against Mycobacterium abscessus***
45th European Cystic Fibrosis Conference, Rotterdam, the Netherlands, June 8-11 2022. J Cyst Fibros 21S1 (2022) S2, WS01.04
- ***Study of in vitro and in vivo activity of a novel compound against Mycobacterium abscessus for the treatment of cystic fibrosis infections***
32nd ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Lisbon, Portugal, April 23–26 2022. Abstract: 1374 / P0163



Brevetti

Numero domanda di brevetto P2245IT, presentata il 17/10/2022:

- Titolo: *Derivati di PIRIDINA-2-TIOL 1-OSSIDO e loro usi per il trattamento delle infezioni causate nei mammiferi da mycobacterium o funghi*
- Contitolari: Università degli Studi di Pavia e FFC Ricerca




Ministero dello Sviluppo Economico

Ricevuta di presentazione
per
Brevetto per invenzione industriale



Domanda numero: 102022000021339
Data di presentazione: 17/10/2022

Rendiconto economico



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#18/2021

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



Responsabile:

Maria Rosalia Pasca

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



Periodo:

01/09/2021-31/08/2022



Grant assegnato:

€ 70.000



Usato per:

- Materiale di consumo

€ 54.262,30

- Spese viaggio/convegni

€ 4.000,00

- Servizi scientifici

€ 309,27

€ 58.571,57



Saldo (usato per altri progetti):

€ 11.428,43