



*Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - Onlus
italian cystic fibrosis research foundation*

XIX CONVENTION OF INVESTIGATORS IN CYSTIC FIBROSIS

25 – 26 novembre 2021

Lanfranco Fattorini

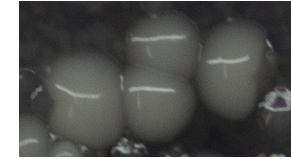
Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Nuove combinazioni di farmaci contro le infezioni
da micobatteri non tubercolari nella fibrosi cistica**

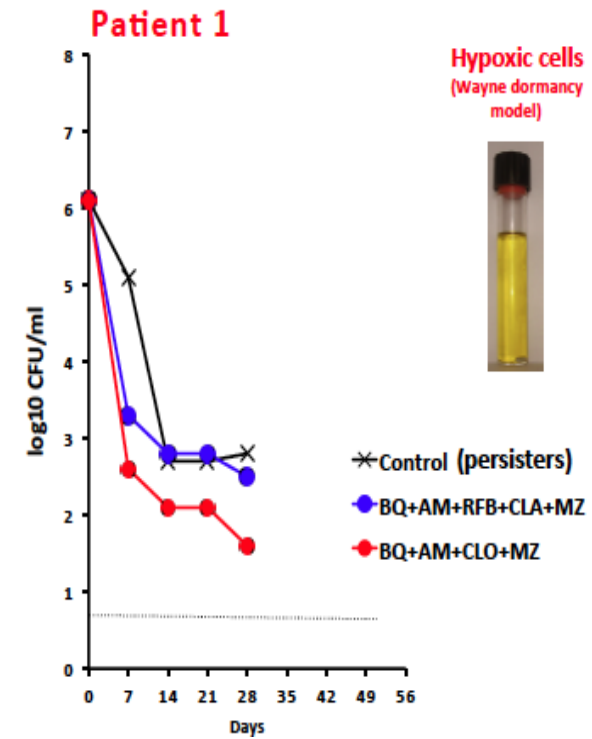
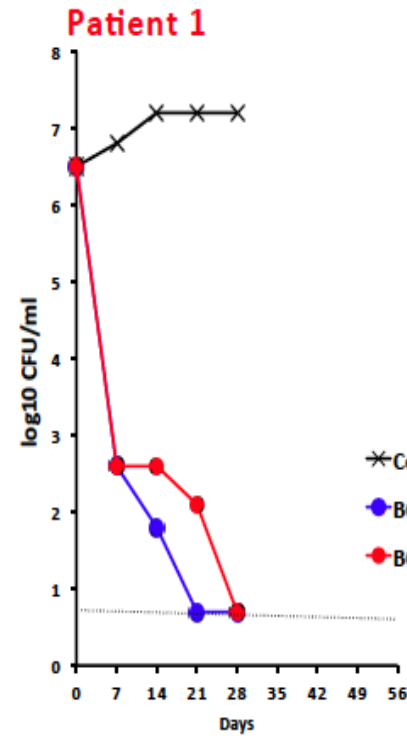
Ricerca di nuove combinazioni per uccidere *M. abscessus* in fase replicativa e non replicativa

Nel progetto FFC#12/2020 abbiamo visto che, su 18 antibiotici saggiati verso un ceppo di *M. abscessus abscessus* (MAB), dopo 49 giorni la combinazione bedaquilina+amikacina+rifabutina+claritromicina+metronidazolo (BQ+AM+RFB+CLA+MZ) uccideva sia la fase replicativa che non-replicativa, mentre BQ+AM+clofazimina+MZ (BQ+AM+CLO+MZ) eliminava solo la fase replicativa. All'inizio del progetto FFC#17/2021 stiamo saggiando l'attività di queste ed altre combinazioni verso isolati clinici di MAB da FC. Viene di seguito mostrata l'attività a 28 giorni di BQ+AM+RFB+CLA+MZ e BQ+AM+CLO+MZ verso cellule aerobie e ipossiche di MAB da colonia liscia (poco virulenta, paziente 1) e rugosa (virulenta, paziente 2).

Patient 1: smooth colonies (low virulent) with intermediate MICs

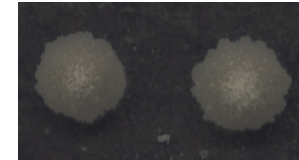


	Cmax	MIC	Cmax/ MIC
BQ	1	1	1
AM	8	4	2
RFB	3	8	0.4
CLA	2	0.06	32
CLO	1	0.06	16
MZ	8	-	-

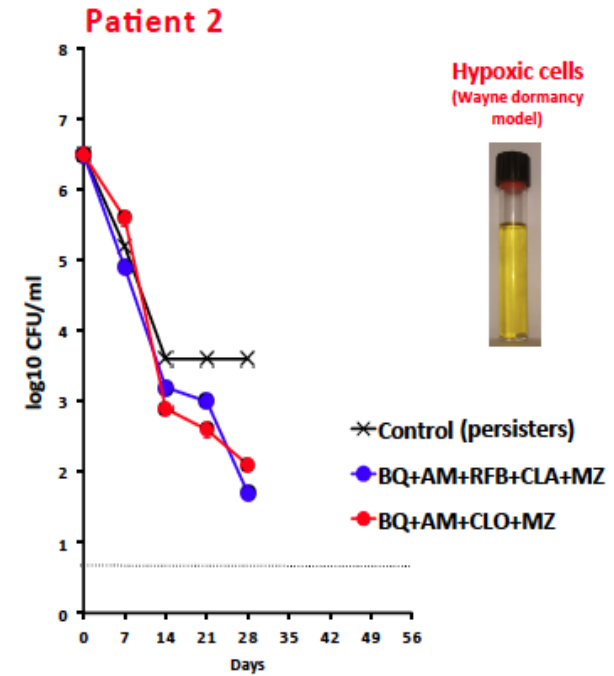
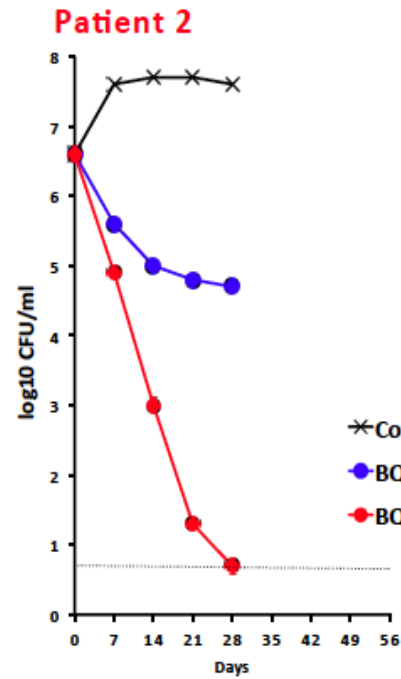


MIC: Minimum Inhibitory Concentration. CFU: Colony Forming Units. BQ, bedaquiline; AM, amikacin; RFB, rifabutin; CLA, clarithromycin; CLO, clofazimine; MZ, metronidazole. Drugs used at Cmax (maximum drug concentration in serum or lung). Dashed lines: limit of detection (5 CFU/ml)

Patient 2: rough colonies (virulent) with high MICs



	Cmax	MIC	Cmax/MIC
BQ	1	4	0.25
AM	8	64	0.12
RFB	3	16	0.19
CLA	2	16	0.12
CLO	1	1	1
MZ	8	-	-



MIC: Minimum Inhibitory Concentration. CFU: Colony Forming Units. BQ, bedaquiline; AM, amikacin; RFB, rifabutin; CLA, clarithromycin; CLO, clofazimine; MZ, metronidazole. Drugs used at Cmax (maximum drug concentration in serum or lung). Dashed lines: limit of detection (5 CFU/ml)

Conclusioni

Dopo 28 giorni di incubazione, BQ+AM+CLO+MZ diminuisce il numero delle CFU delle cellule “aerobie” (replicating) di entrambi i pazienti al di sotto della sensibilità del metodo. BQ+AM+RFB+CLA+MZ è meno attiva verso le cellule “aerobie” del paziente 2, in relazione alle MIC elevate e alla colonia rugosa, più virulenta di quella liscia.

Entrambe le combinazioni sono meno attive verso le cellule “ipossiche” (non-replicating persisters) di entrambi i pazienti generate nel modello in anaerobiosi di Wayne, e in questo caso i tempi di batteriocidia sono molto lunghi (esperimenti in corso). Nel progetto FFC#12/2020 abbiamo visto che il metronidazolo, un farmaco per anaerobi, aumenta l’uccisione delle cellule “ipossiche” da parte di altri farmaci.

I “non-replicating persisters”, che si pensa vivano in ipossia nel biofilm alveolare, e che abbiamo individuato essere molto refrattari ai farmaci, sono probabilmente i maggiori responsabili della lunga durata della terapia antibiotica nei pazienti con FC.