



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

AREA 3

## Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#13/2020

### Studio del potenziale antimicrobico di glicomimetici imminosaccaridici nel trattamento di infezioni polmonari da fibrosi cistica



**Chi ha condotto la ricerca:**

**Responsabile: Annalisa Guaragna**

(Università degli Studi di Napoli Federico II, Dip. di Scienze Chimiche)



**Partner: Eliana De Gregorio**

(Università degli Studi di Napoli Federico II, Dip. di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche)



**Ricercatori coinvolti: 11**



**Qual è la durata dello studio: 2 anni**

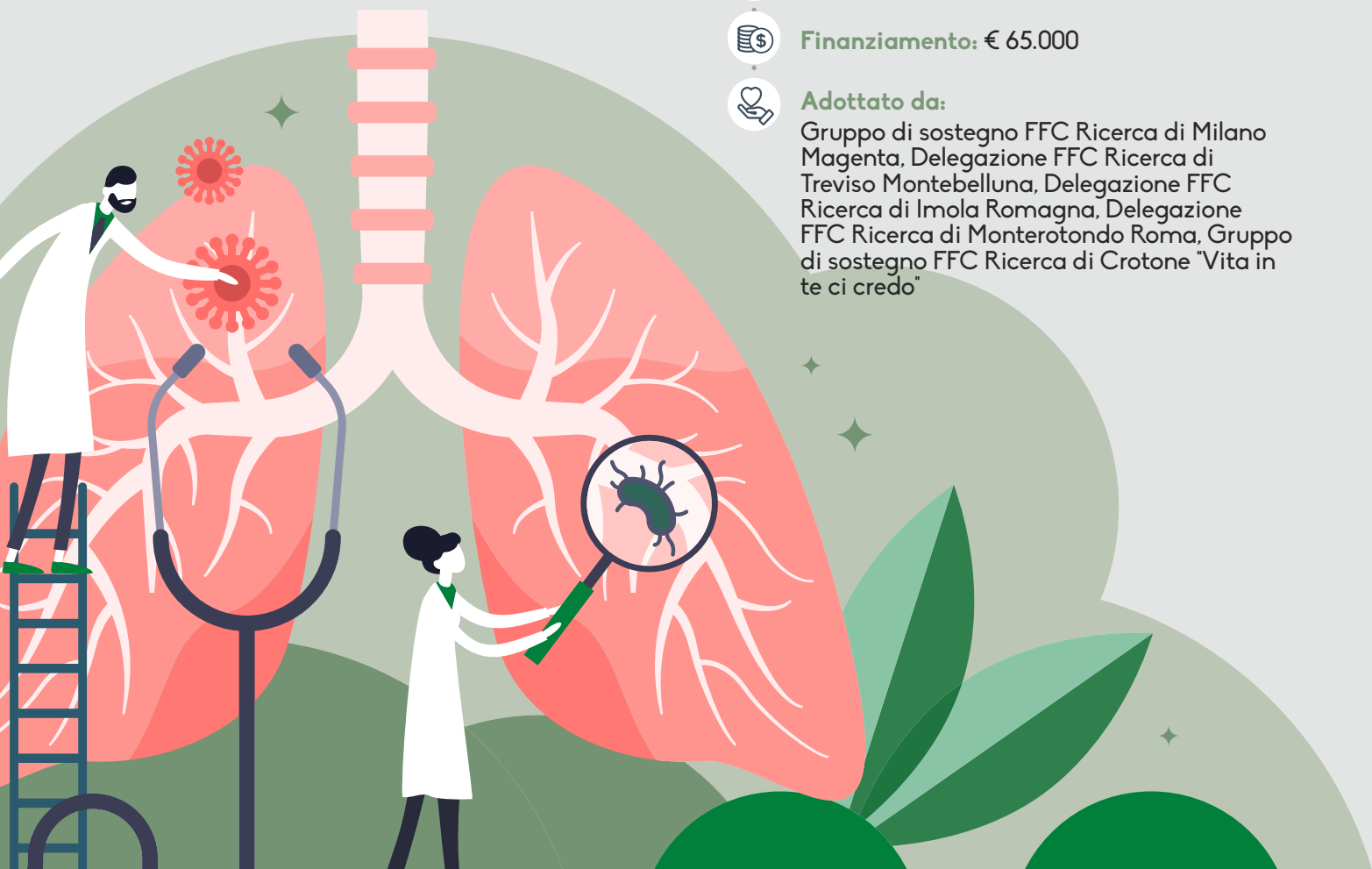


**Finanziamento: € 65.000**



**Adottato da:**

Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Milano Magenta, Delegazione FFC Ricerca di Treviso Montebelluna, Delegazione FFC Ricerca di Imola Romagna, Delegazione FFC Ricerca di Monterotondo Roma, Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Crotona "Vita in te ci credo"





## Perché è importante

Lo sviluppo di agenti antibatterici nuovi, sicuri ed efficaci è un obiettivo chiave nella scoperta di farmaci utili per tutte le persone con fibrosi cistica (FC). Le infezioni batteriche responsabili della malattia polmonare progressiva e cronica sono difficili da trattare con la terapia antibiotica disponibile. L'identificazione di nuovi agenti, chimicamente diversi dai farmaci convenzionali rappresenta un'esigenza costante.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

In precedenti progetti ([FFC#22/2015](#), [FFC#23/2018](#) e [FFC#20/2019](#)) è stato dimostrato che L-Miglustat, un composto derivato dalla famiglia degli imminosaccaridi (analoghi degli zuccheri), agisce come antinfiammatorio e mostra anche effetto antibatterico.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

Sono stati preparati una serie di analoghi di L-Miglustat per esplorare, mediante studi *in vitro* e *in vivo*, il loro potenziale come agenti antibatterici e antibiofilm. Il biofilm è la pellicola protettiva prodotta da alcuni batteri per favorire la progressione dell'infezione. È stato condotto un ampio screening su particolari tipi di batteri e su alcune specie del fungo *Candida*.



## Che cosa hanno ottenuto

Alcuni derivati hanno mostrato un'attività antibatterica e antibiofilm molto promettente nei confronti di quasi tutti i patogeni selezionati. Tutti i derivati di L-Miglustat non sono risultati tossici sulle cellule *in vitro*; i due più promettenti sono stati valutati *in vivo* su modelli di topo, evidenziando una significativa attività antibatterica contro l'infezione acuta e cronica da *Pseudomonas aeruginosa*.



## Che cosa succederà ora

La struttura chimica innovativa di questi composti, con nuovi bersagli e siti di legame rispetto agli antibiotici convenzionali, potrebbe rappresentare un'arma in più nella lotta alla resistenza agli antibiotici. Sono necessari ulteriori studi per completare la valutazione preclinica e stabilire il reale potenziale antibatterico di questi composti, che potrebbero aprire la strada a nuove prospettive terapeutiche nella malattia polmonare da FC.

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### Da L-miglustat, un composto già noto per l'effetto antinfiammatorio, un possibile effetto antibatterico per il trattamento delle infezioni respiratorie in FC

I nuovi farmaci attivi nel trattamento del difetto di base della fibrosi cistica (FC) migliorano ma non risolvono l'infiammazione e l'infezione cronica delle vie aeree ed è quindi necessario che la ricerca identifichi per queste complicanze nuove terapie. In precedenti progetti FFC Ricerca, questo gruppo di ricerca ha dimostrato che L-Miglustat, un composto che fa parte della famiglia degli imminosaccaridi, agisce come antinfiammatorio e mostra anche effetto antibatterico. Ora intende approfondire questo secondo aspetto, studiandone gli effetti nei confronti dei batteri più comuni nelle persone con FC. Saranno sintetizzati nuovi derivati di L-Miglustat possibilmente ancora più efficaci, studiati *in vitro* per verificarne la citotossicità in cellule bronchiali FC; valutati per l'attività antimicrobica insieme all'attività antibiofilm (la pellicola che protegge le colonie batteriche), da soli o in sinergia con altri antibiotici. Alla fine, il derivato più efficace *in vitro* sarà valutato in modelli murini d'infezione acuta e cronica e validato in topi FC. La prospettiva è di ottenere da una molecola già conosciuta un nuovo composto con effetto sia antinfiammatorio che antibatterico, destinato al trattamento delle infezioni respiratorie in FC, candidato vantaggioso per il passaggio alla sperimentazione clinica.



### Risultati

#### Identificati due agenti promettenti per il trattamento di infezioni comuni ricorrenti nella malattia polmonare da FC

Lo sviluppo di agenti antibatterici nuovi, sicuri ed efficaci è un obiettivo chiave nella scoperta di farmaci utili per tutte le persone con fibrosi cistica (FC). Le infezioni batteriche responsabili della malattia polmonare progressiva e cronica sono difficili da trattare con la terapia antibiotica disponibile. L'identificazione di nuovi agenti, chimicamente diversi dai farmaci convenzionali rappresenta un'esigenza costante.

Lo studio è stato volto alla sintesi e alla valutazione dell'efficacia terapeutica di una piccola libreria di L-imminozuccheri, composti appartenenti alla più promettente classe di glicometici, cioè molecole il cui scheletro somiglia a quello dei carboidrati naturali e grazie al quale riescono ad avere un'interazione efficace con numerosi bersagli terapeutici (recettori, enzimi, proteine ecc.).

In studi precedenti (FFC#22/2015, FFC#23/2018 e FFC#20/2019), L-Miglustat, un imminozucchero non naturale enantiomero del farmaco D-Miglustat, in valutazione come agente anti-infiammatorio in modelli di topo con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, ha mostrato una inaspettata attività antibatterica. Durante questo progetto sono stati quindi preparati una serie di analoghi di L-Miglustat, per esplorarne mediante studi *in vitro* e *in vivo*, il loro potenziale come agenti antibatterici e antibiofilm. È stato condotto un ampio screening su batteri Gram (+) e (-), su alcune specie di *Candida* e su Micobatteri Non Tubercolari. Dai risultati ottenuti *in vitro* è stato possibile selezionare due molecole ad attività antimicrobica che, in modelli di topo con infezione polmonare acuta e cronica da *P. aeruginosa* (grazie alla collaborazione con il [servizio CFaCore di FFC Ricerca](#)), hanno confermato la loro significativa attività antibatterica.

## Per saperne di più



La struttura chimica innovativa di questi composti e i bersagli molecolari diversi rispetto a quelli degli antibiotici convenzionali potrebbero rappresentare un'arma in più nella lotta alla resistenza agli antibiotici.

Il completamento della valutazione preclinica per stabilire il reale potenziale antibatterico di questi composti potrà aprire la strada a nuove prospettive terapeutiche nella malattia polmonare da FC.

## Publicazioni







### *Toward the Identification of Novel Antimicrobial Agents: One-Pot Synthesis of Lipophilic Conjugates of N-Alkyl D- and L-Iminosugars*

Marine Drugs, 2020



Article

### **Toward the Identification of Novel Antimicrobial Agents: One-Pot Synthesis of Lipophilic Conjugates of N-Alkyl D- and L-Iminosugars**

Anna Esposito <sup>1</sup>, Daniele D'Alonzo <sup>1</sup>, Stefano D'Errico <sup>2</sup>, Eliana De Gregorio <sup>3</sup> and Annalisa Guaragna <sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemical Sciences, University of Naples Federico II, Via Cintia, 80126 Naples, Italy; anna.esposito5@unina.it (A.E.); daniele.dalonzo@unina.it (D.D.)

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Via Domenico Montesano, 49, 80131 Napoli, Italy; stefano.derrico@unina.it

<sup>3</sup> Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, University of Naples Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Naples, Italy; eliana.degregorio@unina.it

<sup>4</sup> Department of Chemical, Materials and Production Engineering, University of Naples Federico II, Piazzale V. Tecchio 80, 80125 Naples, Italy

\* Correspondence: annalisa.guaragna@unina.it

Received: 1 November 2020; Accepted: 16 November 2020; Published: 19 November 2020



**Author Contributions:** Conceptualization, A.G.; methodology, A.E., D.D., S.D. and E.D.G.; investigation, E.D.G., A.E. and S.D.; data curation, S.D., D.D., A.E. and E.D.G.; writing—original draft preparation, A.G., D.D. and A.E.; supervision, A.G. and D.D.; funding acquisition, A.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation, grant number FFC #13/2020 to AG.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Abstract presentati a congressi scientifici



- ***Exploring the Therapeutic Potential of L-deoxyiminosugars in Rare Diseases***  
XXVII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana. (Webinar) - 14-23  
September 2021
- ***Exploring the Therapeutic Potential of Iminosugars as Antibacterial and  
Antibiofilm Agents in the Treatment of Cystic Fibrosis Lung Disease Infections***  
45th European Cystic Fibrosis Conference Rotterdam. 8-11 June 2022

## Rendiconto economico



### AREA 3

#### Terapie dell'infezione broncopolmonare

#### Progetto FFC#13/2020

### Studio del potenziale antimicrobico di glicomimetici imminosaccaridici nel trattamento di infezioni polmonari da fibrosi cistica



**Responsabile:**

**Annalisa Guaragna**

(Università degli Studi di Napoli Federico II, Dip. di Scienze Chimiche)



**Periodo:**

01/09/2020-31/08/2022



**Grant assegnato:**

€ 65.000



**Usato per:**

- Materiale di consumo € 22.715,63
- Spese viaggio/convegni € 495,00
- Borse di studio € 26.000,00
- Servizi scientifici € 13.350,03
- Equipment € 2.400,73

€ 64.961,39



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

€ 38,61