



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

AREA 3

## Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC #4/2023

### Strategia del cavallo di Troia per migliorare il trattamento delle infezioni polmonari da *Pseudomonas aeruginosa*



**Chi ha condotto la ricerca:**

**Responsabile: Andrea Battistoni**

(Dipartimento di Biologia, Università di Roma "Tor Vergata")



**Partner: Luigi Scipione**

(Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, Università La Sapienza, Roma)



**Ricercatori coinvolti: 7**



**Qual è la durata dello studio: 1 anno**

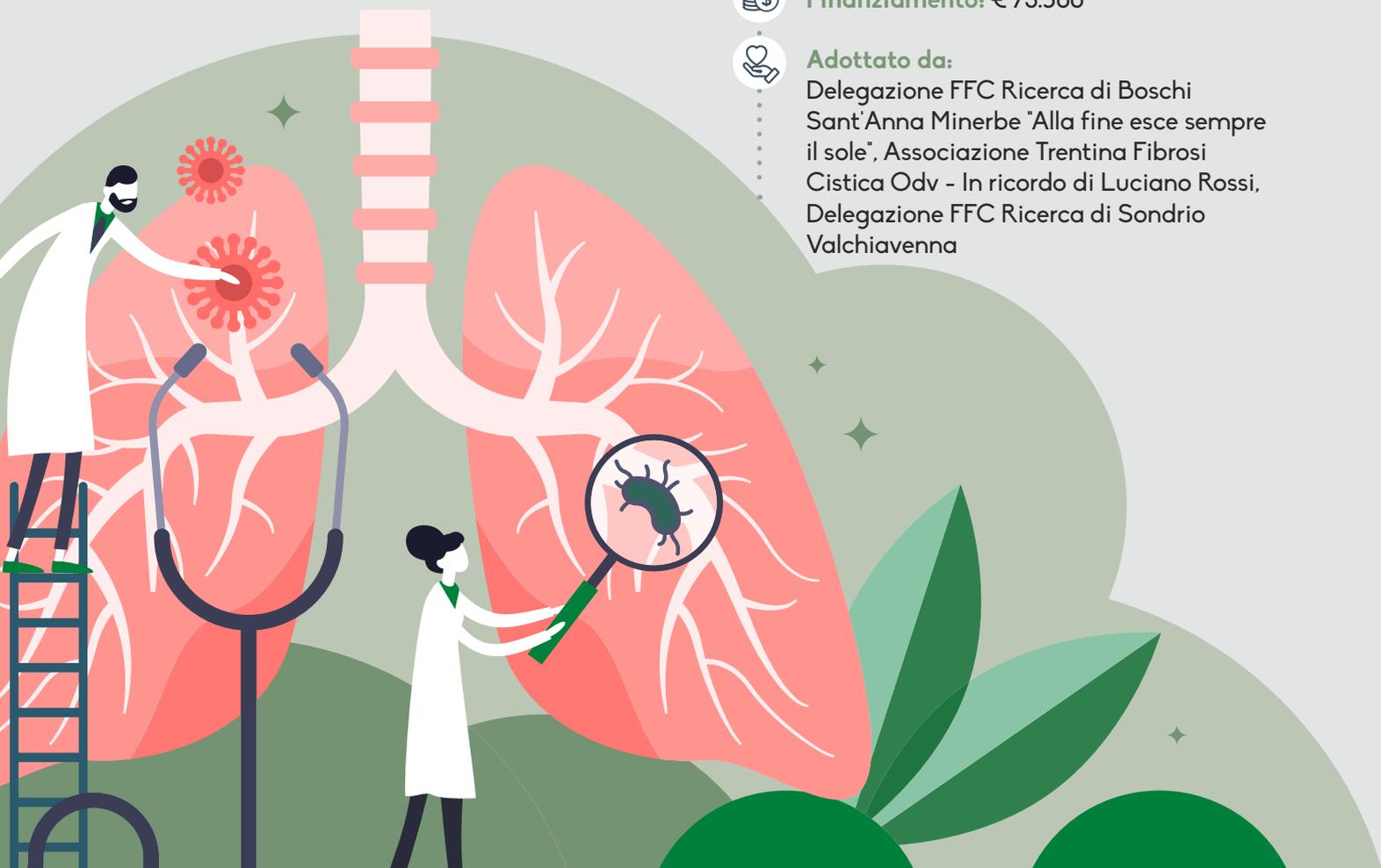


**Finanziamento: € 73.500**



**Adottato da:**

Delegazione FFC Ricerca di Boschi Sant'Anna Minerbe "Alla fine esce sempre il sole", Associazione Trentina Fibrosi Cistica Odv - In ricordo di Luciano Rossi, Delegazione FFC Ricerca di Sondrio Valchiavenna





## Perché è importante

Le infezioni polmonari causate da *Pseudomonas aeruginosa* rappresentano una seria minaccia per le persone con fibrosi cistica (FC) e il pericolo è ulteriormente aggravato dalla crescente prevalenza di varianti resistenti agli antibiotici. Negli ultimi decenni sono stati sviluppati pochissimi nuovi antibiotici: un approccio è puntare a migliorare l'efficacia di quelli già disponibili. Il progetto mira a esplorare l'efficacia di una strategia in grado di facilitare l'ingresso degli antibiotici in *P. aeruginosa*, sfruttando la necessità del batterio di acquisire zinco durante l'infezione polmonare.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Questo studio è stato condotto principalmente su varianti di riferimento di *P. aeruginosa*, cioè batteri coltivati in laboratorio, e validato su una prima collezione di isolati clinici del batterio. La virulenza di *P. aeruginosa* dipende significativamente dalla sua abilità di importare zinco dall'ambiente extracellulare, tramite una molecola trasportatrice di zinco chiamata pseudopalina.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

Sono state sviluppate strategie di sintesi chimica per produrre delle forme modificate di pseudopalina. Due di queste molecole sono state ottenute in forma coniugata all'antibiotico aztreonam, spesso usato per trattare le infezioni polmonari in FC. L'attività antimicrobica di queste forme coniugate è stata quindi testata su batteri coltivati sia in presenza che in assenza di zinco.



## Che cosa hanno ottenuto

Le molecole formate da coniugati di pseudopalina e aztreonam hanno mostrato una chiara attività antimicrobica nei confronti delle varianti di riferimento di *P. aeruginosa* e si è visto che entrano nella cellula attraverso il recettore per la pseudopalina. Uno di questi coniugati ha un'attività molto superiore a quella dell'antibiotico aztreonam da solo, sia nei confronti di varianti di riferimento che degli isolati clinici testati. Grazie a questi risultati è stato possibile sviluppare un antibiotico modificato che, *in vitro*, è più attivo dell'originale.



## Che cosa succederà ora

I ricercatori intendono procedere con la protezione brevettuale dell'antibiotico modificato. Verrà valutata l'efficacia della molecola su una più vasta collezione di isolati clinici, che includa anche batteri resistenti all'aztreonam, e su modelli animali.

## Per saperne di più



### Obiettivi

**Sfruttare il meccanismo di ingresso dello ione zinco, importato naturalmente dai batteri per il loro metabolismo, per favorire l'ingresso di antibiotici nelle cellule batteriche**

Le infezioni polmonari da *Pseudomonas aeruginosa* rappresentano una grave minaccia per le persone con fibrosi cistica (FC); il pericolo è ulteriormente aggravato dalla sempre maggior diffusione di forme resistenti agli antibiotici. Purtroppo, negli ultimi decenni sono stati sviluppati pochissimi nuovi antibiotici ed è quindi necessario cercare di migliorare l'efficacia di quelli già disponibili. Il progetto vuole esplorare l'efficacia di una strategia in grado di facilitare l'ingresso di antibiotici nei batteri, che normalmente è ridotto da un limitato passaggio attraverso l'involucro cellulare o da efficienti sistemi di espulsione che impediscono l'accumulo di antibiotici all'interno dei microrganismi. I ricercatori propongono di sfruttare la cosiddetta strategia del cavallo di Troia, che prevede la coniugazione di un antibiotico a una molecola usata dal batterio per importare dall'ambiente esterno molecole essenziali alla sua sopravvivenza. In particolare, *P. aeruginosa* importa dall'ambiente extracellulare lo ione zinco, un metallo necessario per la sintesi di numerose proteine essenziali e fattori di virulenza, e per farlo sfrutta una molecola con alta affinità per lo zinco, chiamata pseudopalina.

I ricercatori hanno già messo a punto un metodo per produrre in maniera efficiente la pseudopalina e alcuni suoi derivati attivi nello stimolare la crescita batterica in condizioni di carenza di zinco. All'interno del progetto, queste molecole verranno coniugate ad alcuni antibiotici per favorire l'ingresso nella cellula e verrà valutata l'efficacia antimicrobica dei nuovi complessi sia *in vitro*, su cellule di riferimento e di derivazione clinica di *P. aeruginosa*, sia *in vivo*, in un modello di infezione di larve del lepidottero *Galleria mellonella*.

L'approccio proposto può essere importante per mettere a punto nuove e più efficaci terapie per combattere uno dei patogeni più pericolosi per le persone con FC e favorire la generazione di nuove strategie per contrastare il pericolo rappresentato dalla diffusione di microrganismi patogeni resistenti agli antibiotici.



### Risultati

**Coniugati tra pseudopalina e l'antibiotico aztreonam hanno mostrato una maggiore attività antimicrobica verso *Pseudomonas aeruginosa* rispetto all'antibiotico da solo**

Le infezioni polmonari causate da *Pseudomonas aeruginosa* rappresentano una seria minaccia per le persone con fibrosi cistica (FC) e il pericolo è ulteriormente aggravato dalla crescente prevalenza di varianti resistenti agli antibiotici.

Negli ultimi decenni sono stati sviluppati pochissimi nuovi antibiotici: un approccio è puntare a migliorare l'efficacia di quelli già disponibili.

La virulenza di *P. aeruginosa* dipende significativamente dalla sua abilità di importare zinco dall'ambiente extracellulare, tramite una molecola trasportatrice di zinco chiamata pseudopalina.

In questo progetto, i ricercatori hanno quindi sfruttato la pseudopalina come "cavallo di Troia" per importare nel batterio un antibiotico: sono state sviluppate strategie di sintesi chimica per produrre delle forme modificate di pseudopalina, e due di queste molecole sono state ottenute in forma coniugata all'antibiotico aztreonam, spesso usato per trattare le infezioni polmonari in FC.

Lo studio è stato condotto principalmente su varianti di riferimento di *P. aeruginosa*, cioè batteri coltivati in laboratorio, e validato su una prima collezione di isolati clinici del batterio, e l'attività antimicrobica delle forme coniugate ottenute è stata testata su batteri coltivati sia in presenza che in assenza di zinco.

Le molecole formate da coniugati di pseudopalina e aztreonam hanno mostrato una chiara attività antimicrobica nei confronti delle varianti di riferimento *P. aeruginosa* e si è visto che entrano nella cellula attraverso il recettore per la pseudopalina. Uno di questi coniugati ha un'attività molto superiore a quella dell'antibiotico aztreonam da solo, sia nei confronti di varianti di riferimento che degli isolati clinici testati. Grazie a questi risultati è stato possibile sviluppare un antibiotico modificato che, *in vitro*, è più attivo dell'originale.

I ricercatori intendono procedere con la protezione brevettuale dell'antibiotico modificato. Verrà valutata l'efficacia della molecola su una più vasta collezione di isolati clinici, che includa anche batteri resistenti all'aztreonam, e su modelli animali.

## Abstract presentati a congressi scientifici



- **Exploring metallophore-antibiotic conjugates as a novel antimicrobial strategy that exploits *Pseudomonas aeruginosa* zinc dependence**  
XXVIII National Congress of the Società Chimica Italiana, Milan, Italy, 26-30 August 2024
- **Exploring metallophore-antibiotic conjugates as a novel antimicrobial strategy that exploits *Pseudomonas aeruginosa* zinc dependence**  
EMFC-ISMC, International symposium on medicinal chemistry, Rome, Italy, 1-5 September 2024
- **Exploring a novel Trojan horse strategy to treat *Pseudomonas aeruginosa* infections**  
International Biennial Pseudomonas Conference, Pseudomonas 2024, Copenhagen, Denmark, 1-6 September 2024

## Rendiconto economico



### AREA 3

#### Terapie dell'infezione broncopolmonare

#### Progetto FFC #4/2023

#### Strategia del cavallo di Troia per migliorare il trattamento delle infezioni polmonari da *Pseudomonas aeruginosa*



**Responsabile:**

**Andrea Battistoni**

(Dipartimento di Biologia, Università di Roma "Tor Vergata")



**Periodo:**

01/09/23 - 31/08/24



**Grant assegnato:**

€ 70.000



**Usato per:**

- Materiale di consumo

€ 54.604,2

- Spese viaggio/convegni

€ 395,8

- Borse di studio

€ 15.000,0

€ 70.000



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

€ 0



Al grant assegnato ai ricercatori è stata addizionata una quota del 5% per la gestione amministrativa di FFC Ricerca.