



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

AREA 3

## Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#9/2023

### Valutazione dell'efficacia del nuovo antibiotico "VOMG" contro *Mycobacterium abscessus*



**Chi ha condotto la ricerca:**

Responsabile: **Maria Rosalia Pasca**  
(Dipartimento di Biologia e Biotecnologie  
Lazzaro Spallanzani, Università degli Studi  
di Pavia)



Partner: **Riccardo Manganeli**

(Dipartimento di Medicina Molecolare,  
Università di Padova), **Fabio Saliu**  
(Infection and Cystic Fibrosis Unit San  
Raffaele Scientific Institute, Milano)



**Ricercatori coinvolti: 13**



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

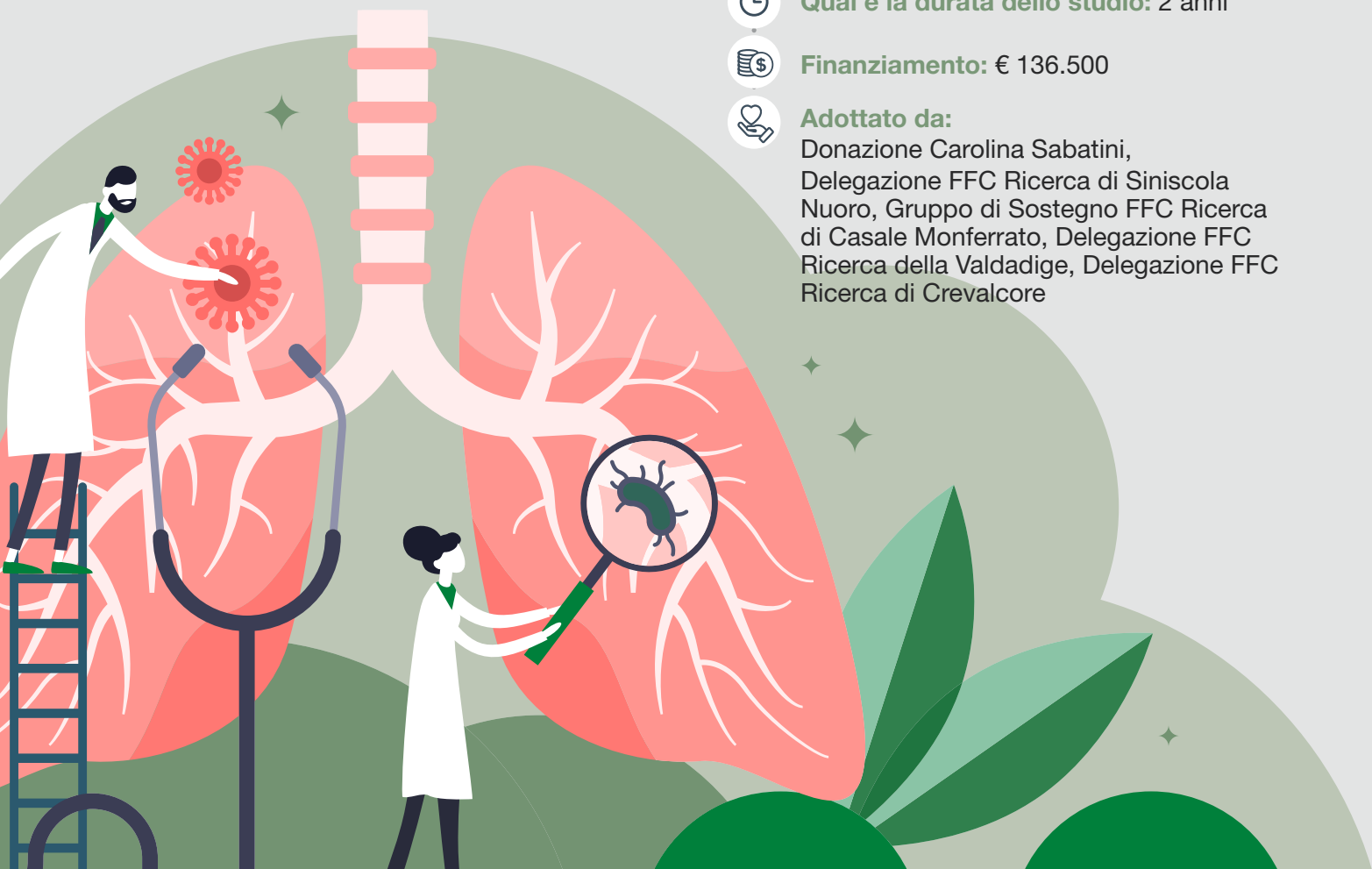


**Finanziamento: € 136.500**



**Adottato da:**

Donazione Carolina Sabatini,  
Delegazione FFC Ricerca di Siniscola  
Nuoro, Gruppo di Sostegno FFC Ricerca  
di Casale Monferrato, Delegazione FFC  
Ricerca della Valdadige, Delegazione FFC  
Ricerca di Crevalcore





## Perché è importante

*Mycobacterium abscessus* è un patogeno particolarmente pericoloso per le persone con fibrosi cistica (FC) ed è attualmente privo di farmaci efficaci per il suo trattamento. Per questa ragione è urgente identificare nuovi farmaci contro questo batterio.

Grazie a precedenti progetti ([FFC#19/2018](#), [FFC#14/2020](#) e [FFC#18/2021](#)), il gruppo di ricerca ha identificato un nuovo composto battericida denominato VOMG, che blocca la divisione cellulare del batterio e sul quale sono già stati depositati due brevetti.

Gli obiettivi di questo nuovo progetto sono approfondire il meccanismo d'azione di VOMG e valutarne l'attività in combinazione con l'antibiotico amikacina sia *in vitro* che *in vivo*.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

I ricercatori hanno messo a punto un saggio *in vitro* detto *Granuloma-like structure* in cui hanno riprodotto la struttura formata da cellule immunitarie caratteristica delle infezioni da *M. abscessus*.

Per valutare l'attività di VOMG *in vivo* è stato usato un modello animale infettato con il batterio. Infine, il meccanismo d'azione di VOMG è stato ulteriormente studiato con approcci microbiologici e biochimici.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

I ricercatori hanno approfondito il meccanismo di azione di VOMG per convalidare la sua attività sull'enzima FtsZ, coinvolto nella divisione cellulare.

Hanno valutato l'attività dei principali antibiotici usati contro *M. abscessus* nel modello del granuloma e hanno testato la combinazione VOMG-amikacina anche nei modelli animali infettati.



## Che cosa hanno ottenuto

VOMG è effettivamente in grado di inibire FtsZ *in vitro*. Il composto, inoltre, è attivo sia su *M. abscessus* che su altri patogeni, come *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* ed *Escherichia coli*.

Gli esperimenti condotti sul granuloma hanno dimostrato che due antibiotici, la claritromicina e la bedaquilina, sono i più attivi contro *M. abscessus*; VOMG, invece, non è attivo all'interno delle cellule del granuloma, ma in combinazione con l'amikacina ne migliora l'attività riducendo la crescita del batterio.

La combinazione VOMG-amikacina si è dimostrata efficace anche *in vivo* su due modelli animali.



## Che cosa succederà ora

Nel proseguimento di questo progetto ([FFC#11/2025](#)) saranno migliorati sia il trasporto al polmone che l'attività intracellulare di VOMG mediante il suo incapsulamento in particelle "navetta" dette liposomi.

Questa linea di ricerca apre la strada allo sviluppo di un nuovo trattamento contro le infezioni da *M. abscessus*, in particolare per le persone con fibrosi cistica.

## Per saperne di più



### Obiettivi

**Studio del meccanismo d'azione di VOMG e della sua attività, da solo e in combinazione con l'antibiotico amikacina, in modelli animali con infezione da *M. abscessus* e in strutture simili al granuloma indotte dall'infezione da *M. abscessus***

I Micobatteri Non Tubercolari (MNT) sono importanti patogeni, responsabili di un ampio spettro di manifestazioni cliniche; le specie di MNT più comunemente identificate sono *Mycobacterium avium complex* (MAC) e *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC). L'incidenza della malattia polmonare causata dai componenti del MABSC è in drammatico aumento in tutto il mondo soprattutto tra le persone con la fibrosi cistica: in particolare, quello che sta destando maggiore preoccupazione è la sottospecie *abscessus*, chiamata anche solo *M. abscessus*.

Le infezioni da *M. abscessus* sono caratterizzate dalla formazione di granulomi, cioè strutture organizzate da diverse cellule del sistema immunitario. La loro funzione è quella di localizzare e contenere i micobatteri, concentrando la risposta immunitaria in un'area limitata. All'interno dei granulomi si ipotizza che i batteri vadano incontro a un rimodellamento del loro metabolismo che probabilmente li aiuta a diventare più tolleranti a diversi tipi di stress, tra cui quello dovuto ai farmaci.

Il trattamento di *M. abscessus* consiste in una terapia combinata altamente tossica che può durare fino a 2 anni. Il fallimento del trattamento è associato a una progressione sfavorevole della malattia e a un declino accelerato della funzione polmonare. Di conseguenza, sono urgentemente necessari nuovi farmaci attivi e meno tossici.

Fra oltre 700 composti sintetizzati *ad hoc* grazie a precedenti progetti, è stata individuata la molecola VOMG, l'unica con un'elevata attività battericida contro *M. abscessus in vitro*, sul biofilm prodotto da *M. abscessus* e in modelli di topo *in vivo*. Recentemente il gruppo ha scoperto che VOMG ha come bersaglio un componente della divisione cellulare.

Il composto VOMG è oggetto di una domanda di brevetto che vede anche FFC Ricerca tra i contitolari.

In questo progetto, i ricercatori si propongono di:

- studiare a fondo il meccanismo d'azione di VOMG
- valutare l'attività di VOMG da solo e in combinazione con l'antibiotico amikacina in topi infettati da *M. abscessus* e in un modello di struttura simile al granuloma.

I dati raccolti da questo studio apriranno la strada allo sviluppo di nuovi potenziali trattamenti terapeutici e antimicrobici contro le infezioni da *M. abscessus*, in particolare per le persone con fibrosi cistica.



### Risultati

**VOMG blocca la crescita di *M. abscessus* inibendo la proteina FtsZ e potenzia l'attività dell'antibiotico amikacina *in vitro* e *in vivo***

*Mycobacterium abscessus* è un patogeno particolarmente pericoloso per le persone con fibrosi cistica (FC) ed è attualmente privo di farmaci efficaci per il suo trattamento. Per questa ragione è urgente identificare nuovi farmaci contro questo batterio.

Grazie a precedenti progetti ([FFC#19/2018](#), [FFC#14/2020](#) e [FFC#18/2021](#)), il gruppo di ricerca ha identificato un nuovo composto battericida denominato VOMG, che blocca la divisione cellulare del batterio e sul quale sono già stati depositati due brevetti.

In questo nuovo progetto i ricercatori hanno approfondito il meccanismo d'azione di VOMG per convalidare la sua attività sull'enzima FtsZ, coinvolto nella divisione cellulare: VOMG si è effettivamente dimostrato in grado di inibire FtsZ *in vitro*. Il composto, inoltre, è attivo sia su *M. abscessus* che su altri patogeni, come *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* ed *Escherichia coli*.

I ricercatori hanno quindi valutato l'attività dei principali antibiotici usati contro *M. abscessus* nel modello usando un saggio *in vitro* detto *Granuloma-like structure*, in cui hanno riprodotto la struttura formata da cellule immunitarie caratteristica delle infezioni da *M. abscessus*. Gli esperimenti condotti sul granuloma hanno dimostrato che due antibiotici, la claritromicina e la bedaquilina, sono i più attivi contro *M. abscessus*.

VOMG è stato poi testato in combinazione con l'antibiotico amikacina: il composto non è attivo all'interno delle cellule del granuloma, ma in combinazione con l'amikacina ne migliora l'attività riducendo la crescita del batterio.

Per valutare l'attività di VOMG *in vivo* è stato infine usato un modello animale infettato con il batterio: la combinazione VOMG-amikacina si è dimostrata efficace anche *in vivo*.

Nel proseguimento di questo progetto ([FFC#11/2025](#)) saranno migliorati sia il trasporto al polmone che l'attività intracellulare di VOMG mediante il suo incapsulamento in particelle "navetta" dette liposomi.

Questa linea di ricerca apre la strada allo sviluppo di un nuovo trattamento contro le infezioni da *M. abscessus*, in particolare per le persone con fibrosi cistica.

## Publicazioni



### The novel drug candidate VOMG kills *Mycobacterium abscessus* and other pathogens by inhibiting cell division.

*International Journal of Antimicrobial Agents*, 2024



### The novel drug candidate VOMG kills *Mycobacterium abscessus* and other pathogens by inhibiting cell division



Giulia Degiacomi<sup>a,f</sup>, Laurent R. Chiarelli<sup>a,g</sup>, Olga Riabova<sup>b,g</sup>, Nicola Ivan Loré<sup>c,f</sup>, Lara Muñoz-Muñoz<sup>d,f</sup>, Deborah Recchia<sup>a</sup>, Giovanni Stelitano<sup>a</sup>, Umberto Postiglione<sup>a</sup>, Fabio Saliu<sup>c</sup>, Anna Griego<sup>e,f</sup>, Viola Camilla Scoffone<sup>a</sup>, Elena Kazakova<sup>b</sup>, Edoardo Scarpa<sup>e,f</sup>, José Manuel Ezquerro-Aznárez<sup>d</sup>, Alessandro Stamilla<sup>a</sup>, Silvia Buroni<sup>a</sup>, Enrico Tortoli<sup>c</sup>, Loris Rizzello<sup>e,f</sup>, Davide Sasseria<sup>a,h</sup>, Santiago Ramón-García<sup>d,h,i</sup>, Daniela Maria Cirillo<sup>c</sup>, Vadim Makarov<sup>b</sup>, Maria Rosalia Pasca<sup>a,d,e\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Biology and Biotechnology "Lazzaro Spallanzani", University of Pavia, Pavia, Italy

<sup>b</sup> Federal Research Centre "Fundamentals of Biotechnology" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>c</sup> Emerging Bacterial Pathogens Unit, Division of Immunology, Transplantation and Infectious Disease, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

<sup>d</sup> Department of Microbiology/Faculty of Medicine, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

<sup>e</sup> Department of Pharmaceutical Sciences, University of Milan, Milan, Italy

<sup>f</sup> National Institute of Molecular Genetics, Milan, Italy

<sup>g</sup> Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

<sup>h</sup> Research and Development Agency of Aragon Foundation, Zaragoza, Spain

<sup>i</sup> Spanish Network for Research on Respiratory Diseases, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

#### ARTICLE INFO

Article history:  
Received 5 April 2024  
Accepted 16 July 2024

Editor: Dr Resu Bhatnagar

Keywords:  
*Mycobacterium abscessus*  
Cell division  
Psz  
Non-tuberculous mycobacterium

#### ABSTRACT

**Aims:** The incidence of lung infections is increasing worldwide in individuals suffering from cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Mycobacterium abscessus* is associated with chronic lung deterioration in these populations. The intrinsic resistance of *M. abscessus* to most conventional antibiotics jeopardizes treatment success rates. To date, no single drug has been developed targeting *M. abscessus* specifically. The objective of this study was to characterize VOMG, a pyridione-core drug-like small molecule, as a new compound active against *M. abscessus* and other pathogens.

**Methods:** A multi-disciplinary approach including microbiological, chemical, biochemical and transcriptomics procedures was used to validate VOMG as a promising anti-*M. abscessus* drug candidate.

**Results:** To the authors' knowledge, this is the first study to report the *in-vitro* and *in-vivo* bactericidal activity of VOMG against *M. abscessus* and other pathogens. Besides being active against *M. abscessus* biofilm, the compound showed a favourable pharmacological (ADME-Tox) profile. Frequency of resistance studies were unable to isolate resistant mutants. VOMG inhibits cell division, particularly the Psz enzyme.

**Conclusions:** VOMG is a new drug-like molecule active against *M. abscessus*, inhibiting cell division with broad-spectrum activity against other microbial pathogens.

## Brevetti



- **Brevetto internazionale.**  
*Pyridine-2-thiol 1-oxide derivatives and their use for treatment of mammalian infections caused by Mycobacterium or fungi. WO 2024/083764 A1; Entry into the EU and US national phases after PCT*
- **Brevetto nazionale.**  
*A pharmaceutical combination for the treatment of lung infections in subjects with cystic fibrosis. IT National patent; PCT extension filed: PCT/EP2025/059935*

## Abstract presentati a congressi



- **Novel findings on VOMG: a new drug candidate against Mycobacterium abscessus**  
FEMS MICRO Milan, Italy, 14-17 July 2025
- **New insights regarding VOMG, a promising drug candidate against Mycobacterium abscessus**  
Congresso INF-ACT 2025, Naples, Italy, 3-5 April 2025
- **VOMG, a new drug candidate against Mycobacterium abscessus, Staphylococcus aureus and other microbial pathogens**  
XXXV SIMGBM CONGRESS, Rome, Italy, 17-20 September 2025
- **Granuloma Like Structure (GLS), a model to evaluate drug efficacy and to characterize the virulence in Mycobacterium abscessus**  
XXXV SIMGBM CONGRESS, Rome, Italy, 17-20 September 2025
- **New insights in the mechanism of action of VOMG, an anti-Mycobacterium abscessus drug candidate**  
52° National Congress of Italian Society of Microbiology, Pavia, Italy, 8-11 September 2024
- **Study of the mechanism of action of the promising anti-Mycobacterium abscessus drug candidate, VOMG**  
Meeting INF- ACT, Pavia, Italy, 11-12 September 2024
- **In-depth characterization of the mechanism of action of the new anti-Mycobacterium abscessus drug candidate VOMG**  
Comunicazione orale, Cortona Procarioni, Italian Society for General Microbiology and Microbial Biotechnology, Cortona, Italy, 26-29 June 2024
- **A new drug candidate against Mycobacterium abscessus and other cystic fibrosis pathogens**  
Abstract selezionato per presentazione orale (Premio FEMS per migliore presentazione orale al XXXIV congresso della SIMGBM).  
XXXIV SIMGBM Congress, Cagliari, Italy, 21-24 September 2023
- **A new drug candidate against Mycobacterium abscessus and other cystic fibrosis pathogens**  
Abstract selezionato per presentazione orale (Premio FEMS per migliore presentazione orale al XXXIV congresso della SIMGBM).  
XXXIV SIMGBM Congress, Cagliari, Italy, 21-24 September 2024

## Rendiconto economico



### AREA 3

#### Terapie dell'infezione broncopolmonare

#### Progetto FFC#9/2023

### Valutazione dell'efficacia del nuovo antibiotico "VOMG" contro *Mycobacterium abscessus*



**Responsabile:**

**Maria Rosalia Pasca**

(Dipartimento di Biologia e Biotecnologie Lazzaro Spallanzani, Università degli Studi di Pavia)



**Periodo:**

01/09/2023 - 31/08/2025



**Grant assegnato:**

€ 130.000,00



**Usato per:**

- Materiale di consumo € 63.018,72
- Spese viaggio/convegni € 3.453,72
- Borse di studio € 57.710,00
- Servizi scientifici € 5.817,55

€ 129.999,99



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

€ 0,01



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