

Discovery di agenti contro i “superbugs” con nuovi meccanismi di azione

L'utilizzo indiscriminato di antibiotici β -lattamici ha contribuito all'evoluzione di diversi meccanismi di resistenza. In particolare, alcuni batteri Gram- estremamente resistenti (tra i quali *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterobacter spp.*), meglio conosciuti con il loro acronimo **ESKAPE**, sono in grado di eludere molto efficacemente l'azione della maggior parte degli antibiotici. Lo sviluppo dei meccanismi di resistenza include l'aumento dei fenomeni di efflusso, la ridotta permeabilità, l'alterazione delle transpeptidasi bersaglio dei β -lattamici, e, soprattutto, l'inattivazione di questi ultimi da parte delle β -lattamasi. La diffusione di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL), tra l'altro, ha portato all'aumento dell'utilizzo dei moderni carbapenemi, gli unici antibiotici efficaci in questo tipo di infezioni e con ampio spettro di attività verso Gram+ e Gram-. Questo evento ha, a sua volta, ulteriormente stimolato la comparsa dei cosiddetti “superbugs”. A differenza delle beta-lattamasi a serina (SBL) per le quali ci sono diversi inibitori approvati in clinica, ad oggi non ci sono farmaci specificamente approvati per l'inibizione delle metallo beta-lattamasi. La sottoclasse B1 delle MBL contiene gli enzimi più rilevanti a livello clinico. In particolare, l'isoforma NDM-1, isolata per la prima volta nel 2008, è molto preoccupante poiché è stata ritrovata in una serie di ceppi batterici isolati in tutti i continenti. Pertanto, nuovi inibitori di NDM-1 da utilizzare in sinergia con antibiotici beta-lattamici sono di estrema rilevanza per fronteggiare la resistenza antimicrobica. Il presente progetto si configura nella identificazione di nuove classi molecolari, con meccanismo molecolare non investigato precedentemente per questa classe di bersagli biologici, individuate tramite tecniche computazionali innovative quali PPI-FIT, sintetizzate e caratterizzate con metodologie di rapid analogs synthesis, testate in saggi specifici per valutarne l'attività antibatterica e tramite tecniche moderne di chimica medicinale ottimizzate per essere sviluppate e validate in modelli di riferimento per valutarne l'efficacia contro i “superbugs”.

Tutor di riferimento

Prof. Vincenzo Summa

