



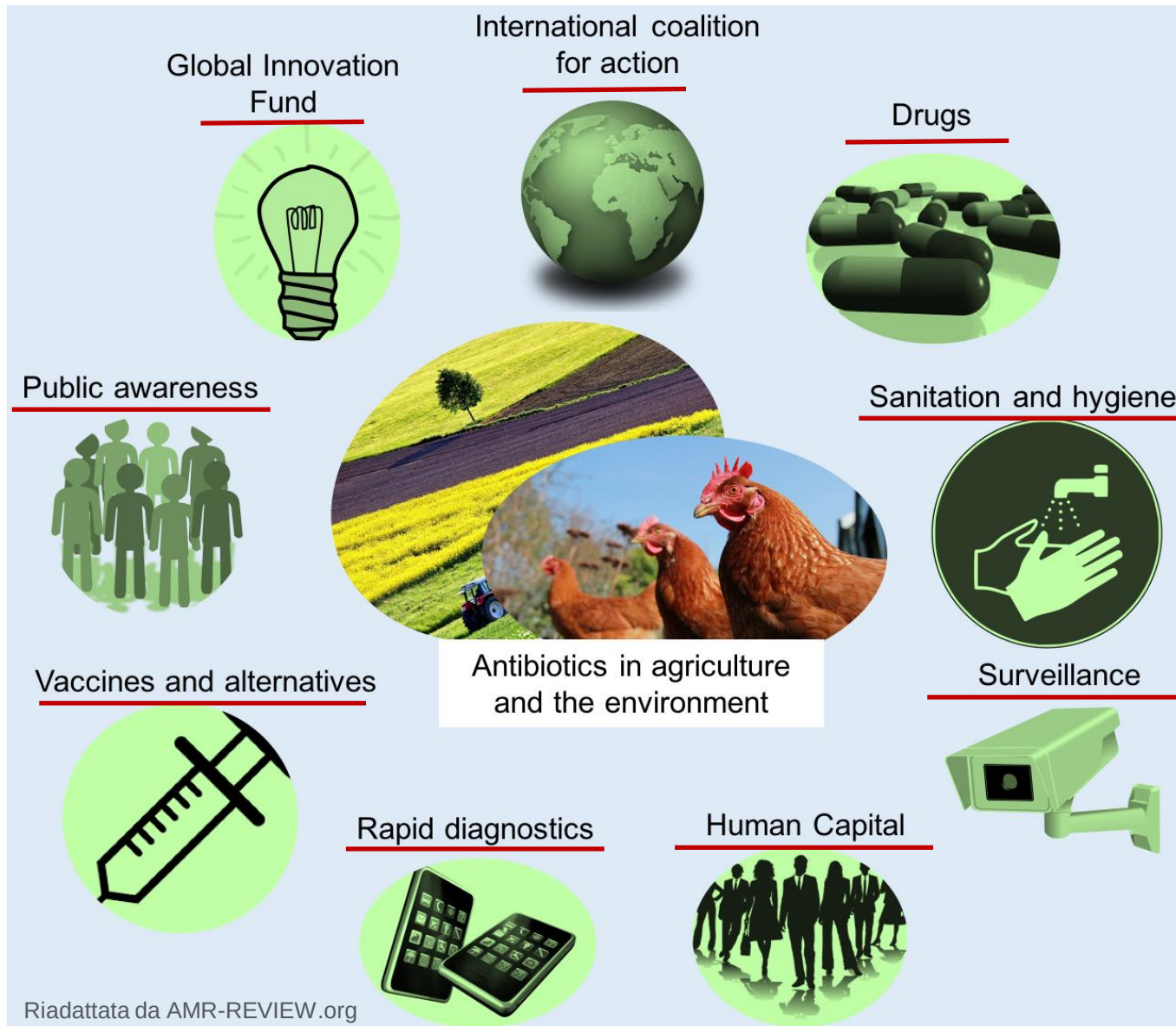
STRATEGIE PER COMBATTERE L'ANTIBIOTICO RESISTENZA

ROLANDO CANNALIRE

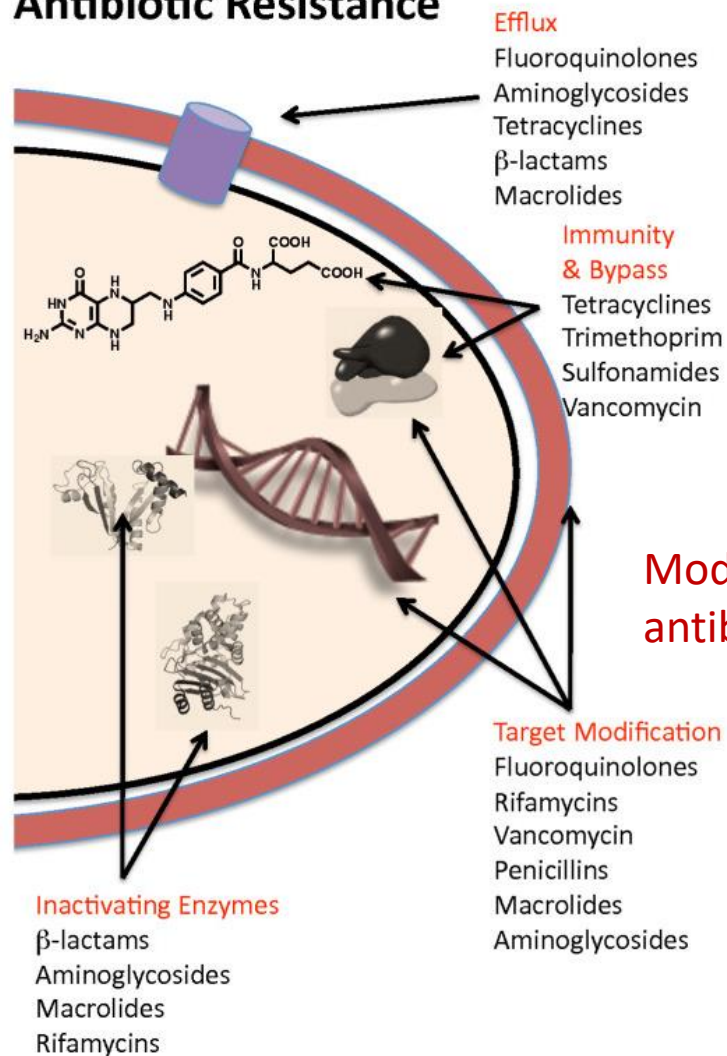
PRP 2014-2019: Antibiotico Resistenza E Sicurezza
Alimentare. Gestione E Controllo Del Farmaco Veterinario

18 Ottobre 2018, Frosinone

10 FRONTI SU CUI COMBATTERE L'ANTIBIOTICO RESISTENZA



Antibiotic Resistance



Inibitori delle pompe di efflusso

Prevenzione e misure per evitare l'insorgere e la diffusione di antibiotico resistenza

Modificazione chimica degli antibiotici o progettazione di nuovi

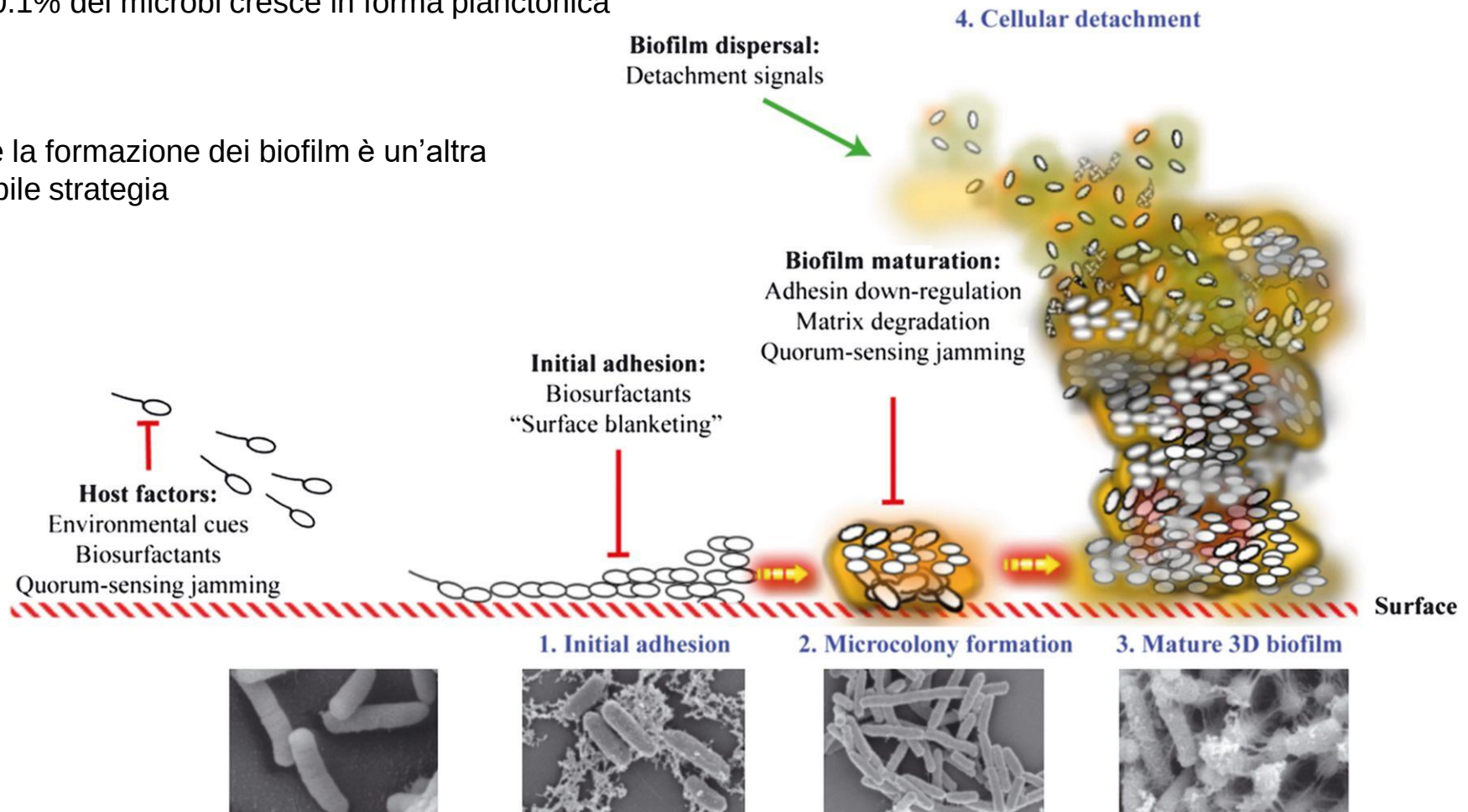
Modificazione chimica degli antibiotici o progettazione di inibitori enzimatici

Modificata da Wright BMC Biology 2010 8:123
doi:10.1186/1741-7007-8-123

I microorganismi che crescono sotto forma di **biofilm** sono circa **100-1000 volte più resistenti** agli antimicrobici

Solo 0.1% dei microbi cresce in forma planctonica

Inibire la formazione dei biofilm è un'altra possibile strategia



PREVENZIONE: COSA BISOGNA EVITARE



Over-prescribing
of antibiotics



Patient not finishing
their treatment



over-use of antibiotics in
livestock & fish farming



Poor infection control
in hospitals & clinics

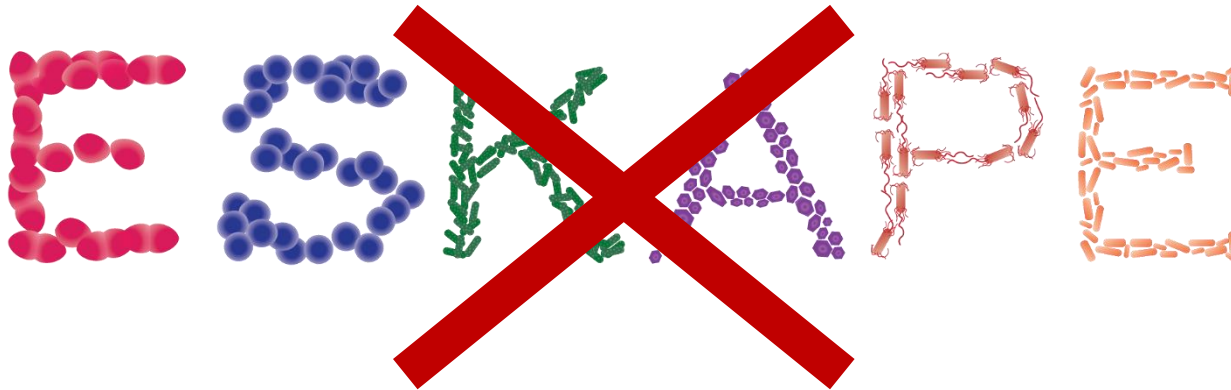


Lack of hygiene
& poor sanitation

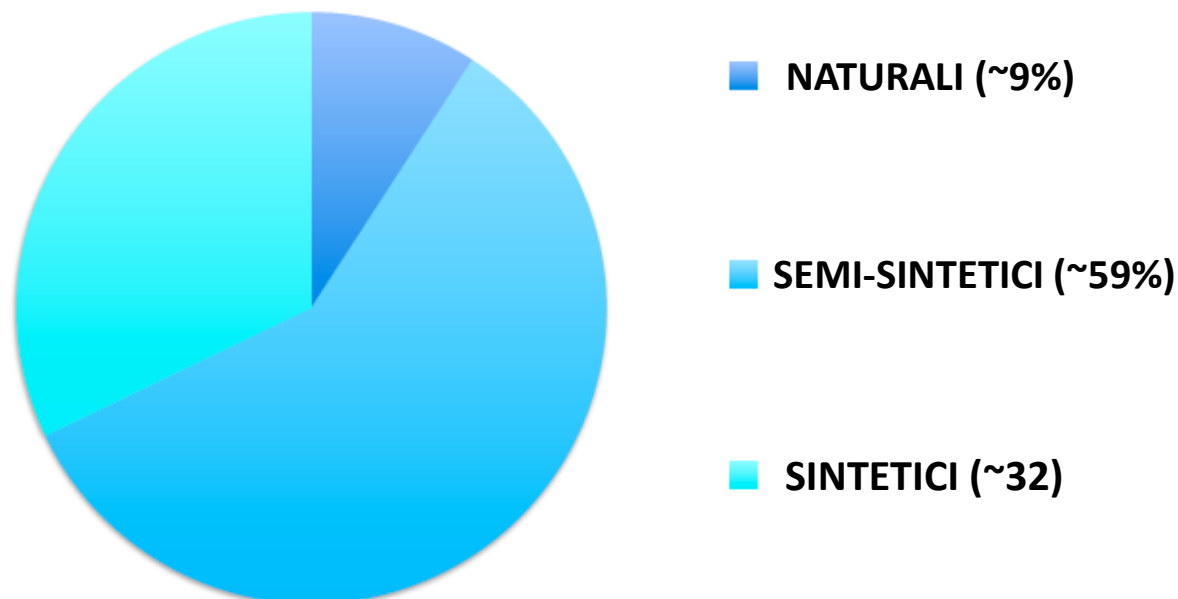


Lack of new antibiotics
being developed

- Identificazione di nuovi antibiotici con nuovo meccanismo d'azione
- Modificazione chimica di antibiotici noti
- Associazione con molecole adiuvanti: ANTIBIOTIC RESISTANCE BREAKERS

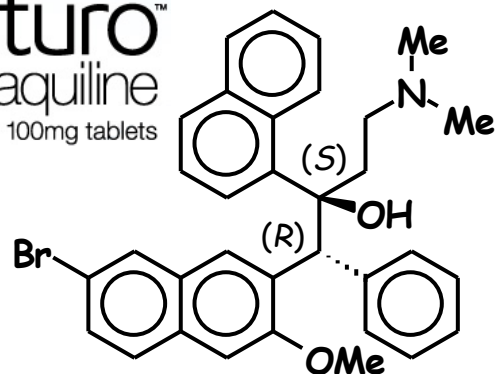


ANTIBIOTICI IN TERAPIA



- La ricerca di nuovi antibiotici con nuovo meccanismo d'azione è un processo lungo, costoso, e molto rischioso
- Dal 2000 con l'avvento dell'era genomica in drug discovery è possibile razionalizzare la progettazione di nuovi antibiotici per limitare i rischi
- Farmacocinetica più complessa di farmaci con altre indicazioni terapeutiche
- Pochi esempi disponibili

DRUG DISCOVERY: ANTIBIOTICI CON NUOVO M.D.A.



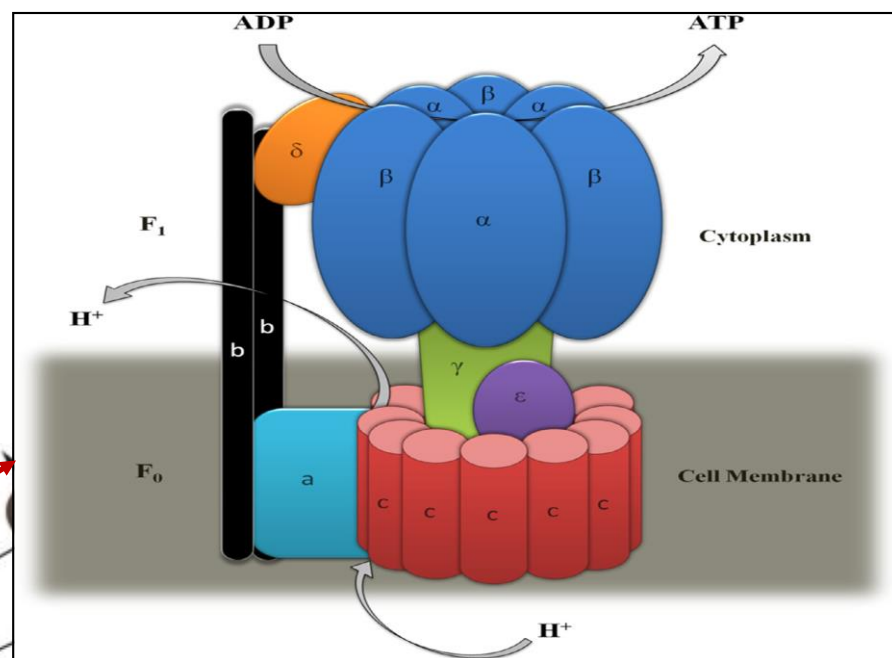
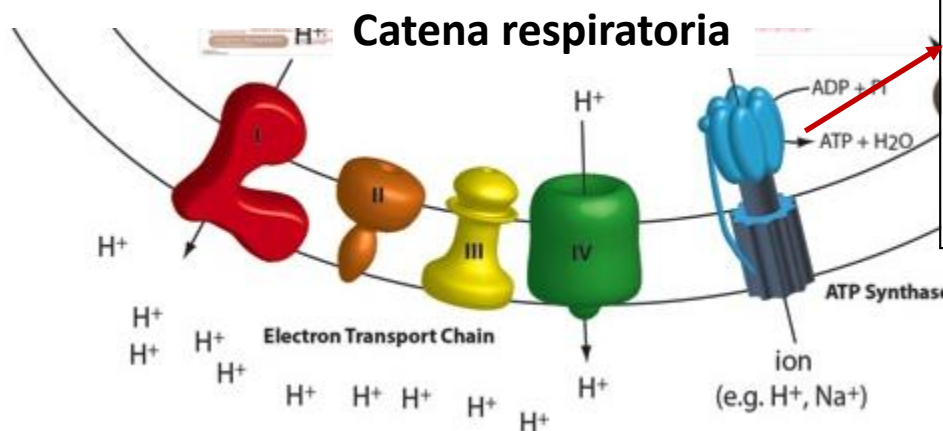
BEDAQUILINA



PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johnson-Johnson*

Procedura d'urgenza FDA il 28.12.2012 solo per il trattamento di adulti affetti Da **TB polmonare MDR**, come parte della terapia di combinazione e quando altre alternative non sono disponibili.

riserve sulla sicurezza: epatotossicità, disturbi CV (QT lungo)

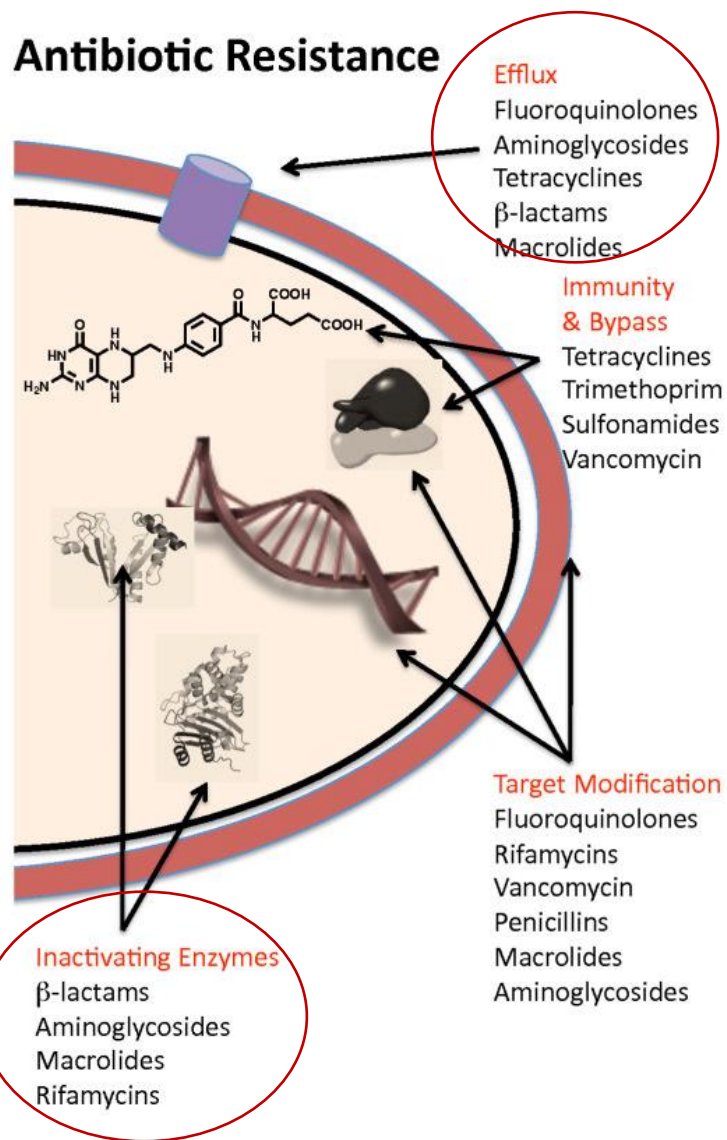


Legame ad subunità c di ATP sintasi

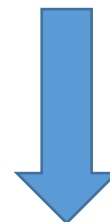
- Ricerca di nuovi antibiotici naturali
- Nuovi antibiotici con nuovo mda e da poter modificare
- Collezione di organismi da diversi ecosistemi per controllare se producono antibiotici
- Sequenziamento del genoma e predizione della produzione di antibiotici



Antibiotic Resistance



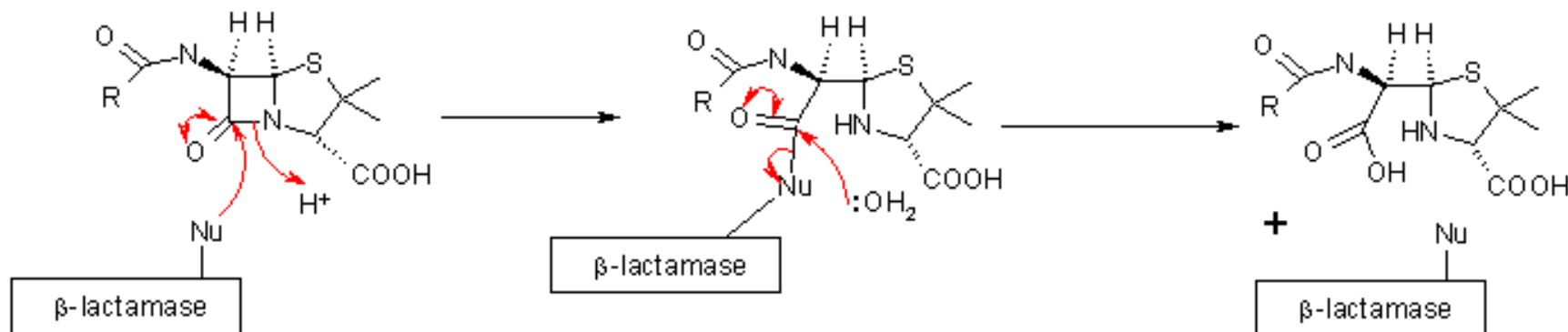
- **Modificazione chimica di antibiotici noti**
- **Associazione con molecole adiuvanti: ANTIBIOTIC RESISTANCE BREAKERS**



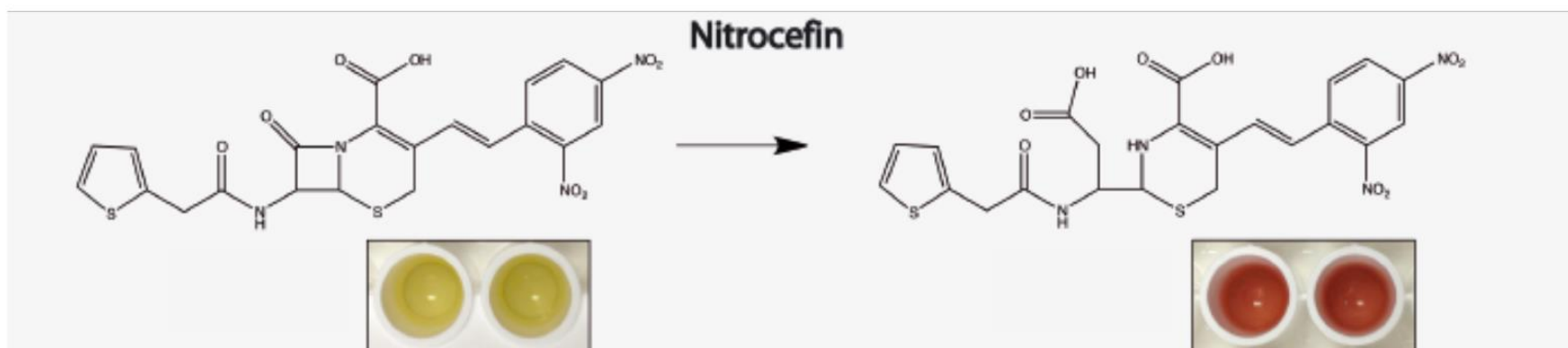
APPROCCIO CONVENIENTE: RIDUCE L'INSORGENZA DI CEPPI RESISTENTI E PERMETTE IL RIUTILIZZO EFFICACE DI ANTIBIOTICI ORMAI INEFFICACI

ENZIMI INATTIVANTI: β -LATTAMASI

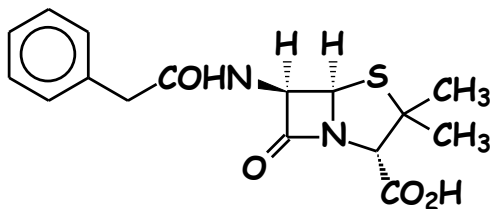
Degradazione dei β -lattami ad opera delle β -lattamasi



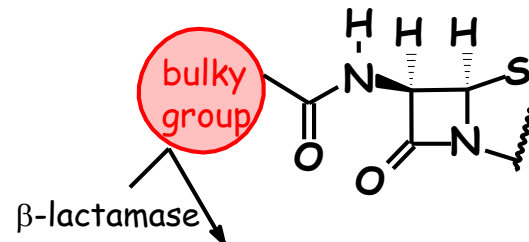
Test per la presenza di β -lattamasi



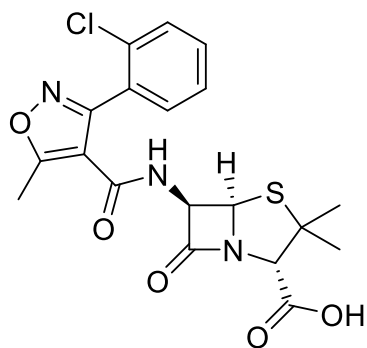
Modificazione dell'antibiotico



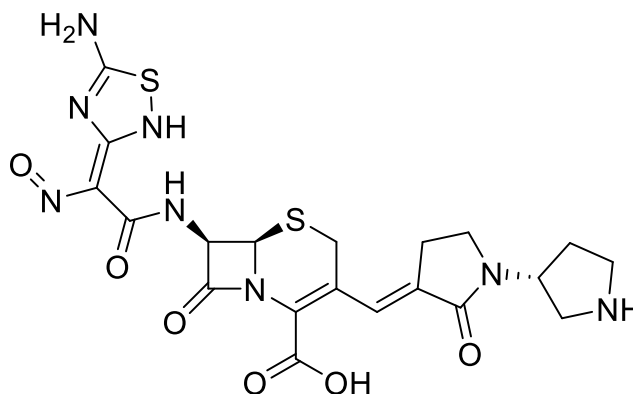
Benzilpenicillina (Penicillina G)



antibiotici semisintetici



cloxacillina

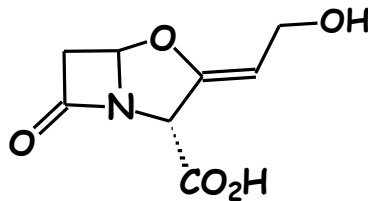


Ceftobiprolo (Mabelio®, Basilea Pharmaceutica Ltd)

Cefalosporina di 5^a gen.
Approvata 2014/2015
Hospital or Community
acquired pneumonia
Buona attività contro ESKAPE

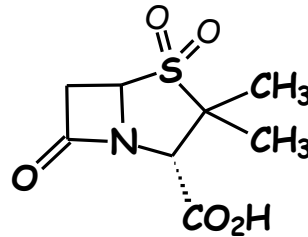
ENZIMI INATTIVANTI: β -LATTAMASI – APPROCCIO 2

Molecole adiuvanti: inibitori enzimatici privi di attività antibatterica in grado di ripristinare effetto penicilline: INIBITORI β -LATTAMASI

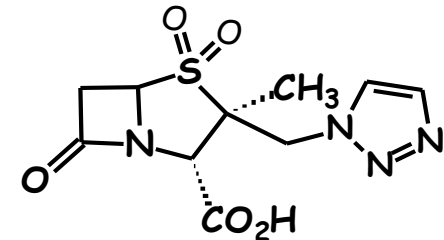


ac. clavulanico

Streptomyces clavuligerus



sulbactam



tazobactam

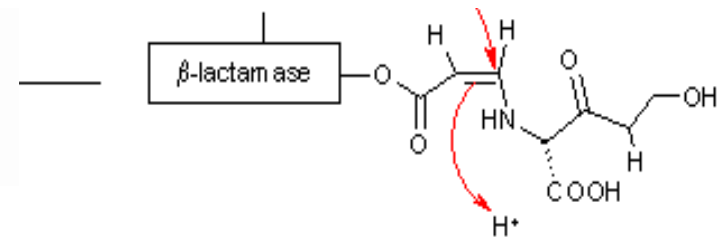


1981 amoxicillina/potassio clavulinato
(**AUGMENTIN**® - SmithKline Beecham)

1984 ticarcillina disodica/potassio clavulinato
(**TIMENTIN**® – SmithKline Beecham)

1987 ampicillina sodica/sulbactam sodico
(**UNASYN**® – Pfizer)

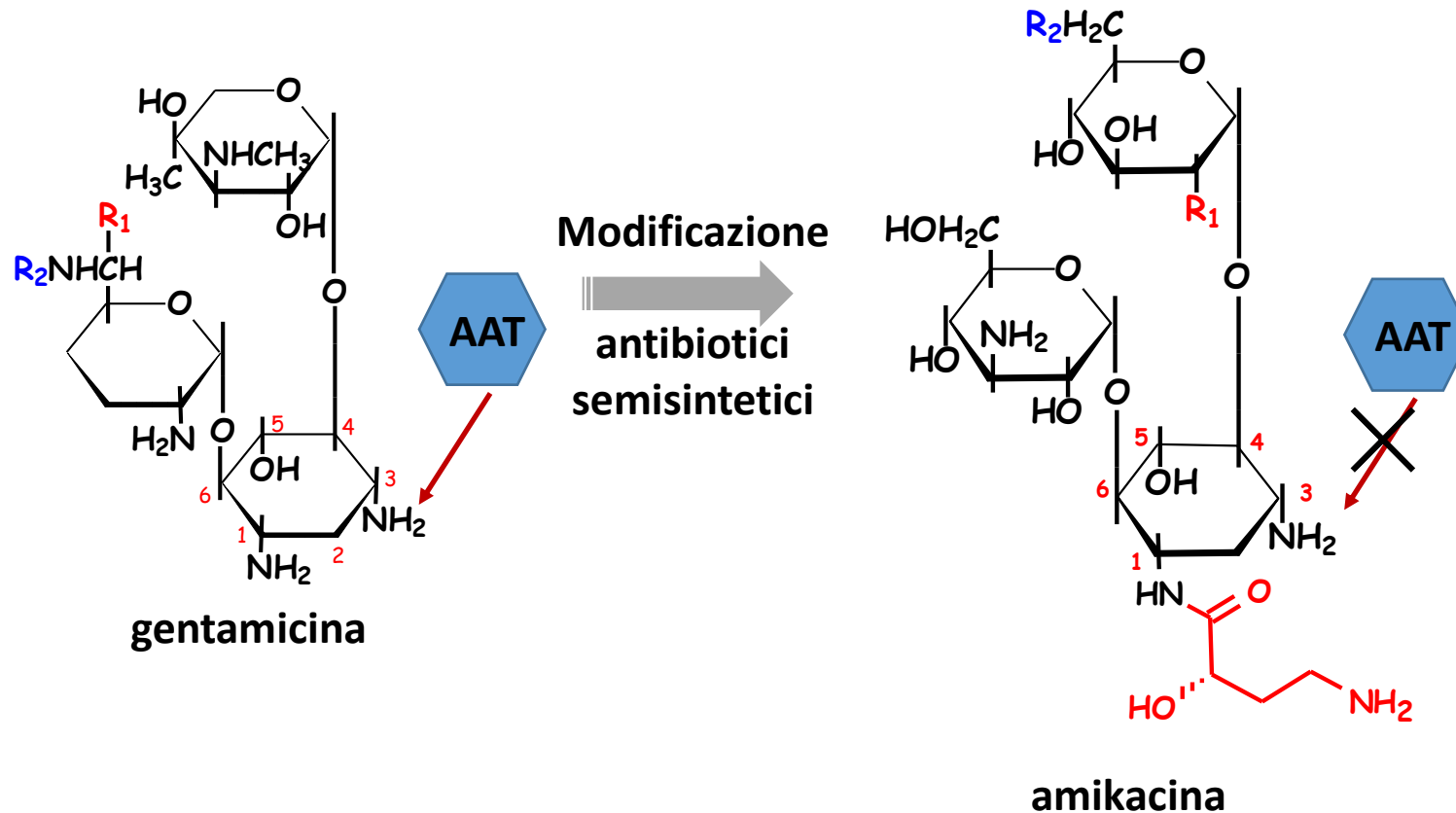
1992 piperacillina sodica/tazobactam
(**TAZOCIN**® – Lederle)



Rolando Cannalire

ENZIMI INATTIVANTI: AMINOGLICOSIDE ACETIL TRANSFERASE-APPROCCIO 1

ACETILTRANSFERASI (AAT) → acetilazione su NH_2 in posizione 3' di AMINOGLICOSIDI impedendo l'interazione col ribosoma



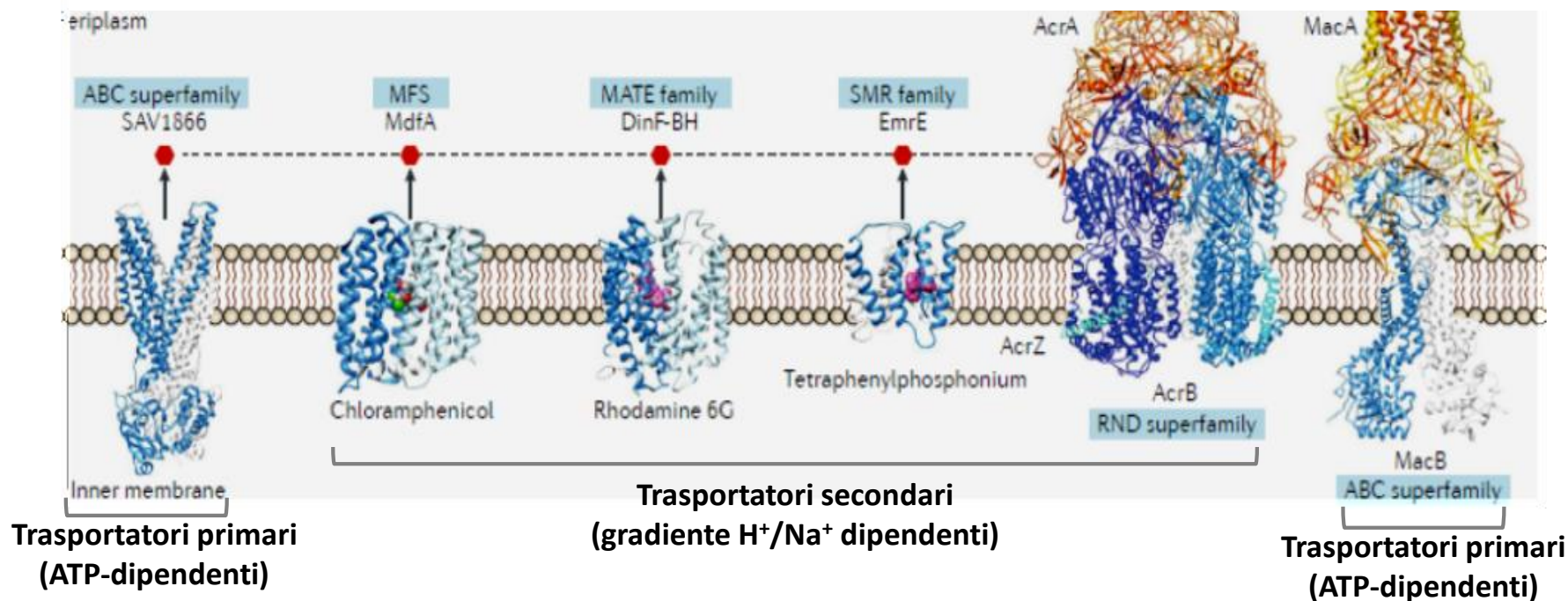
Dal 1976 riservata in ambito ospedaliero a gram – e TB MDR (II linea) e altri micobatteri
Indicata anche contro *Rhodococcus equi*

POMPE DI EFFLUSSO COME TARGET ANTI-RESISTENZA

Gram-

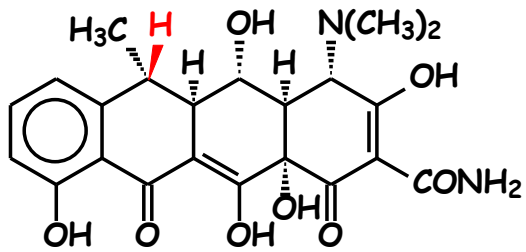
Gram+

- patogenicità batterica attraverso il trasporto di tossine proteiche ed altri fattori di virulenza
- comunicazione cellula-cellula (quorum sensing)
- **formazione di biofilm**
- trasporto di lipidi (principalmente nel *Micobatterio*)
- **Resistenza agli antibiotici: l'efflusso è il meccanismo di resistenza che agisce in maniera più rapida ed efficace, in presenza di antibiotici o tossine**



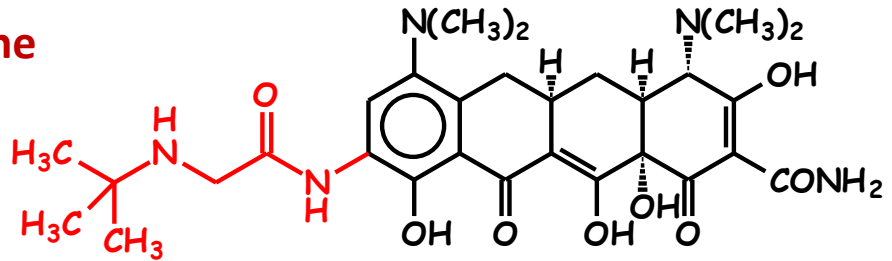
Lee, A.; et al. *J. Bacteriol.* **2000**, *182*, 3142.–3150. Tal, N.; et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 9051.

POMPE DI EFFLUSSO COME TARGET ANTI-RESISTENZA: TETRACICLINE

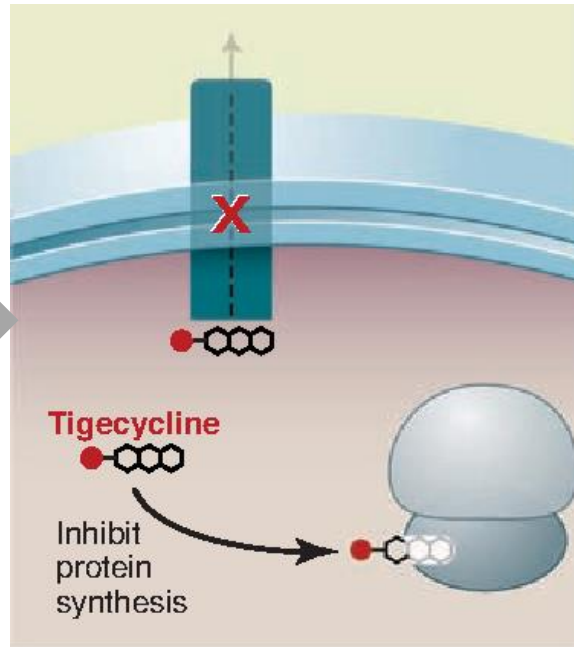
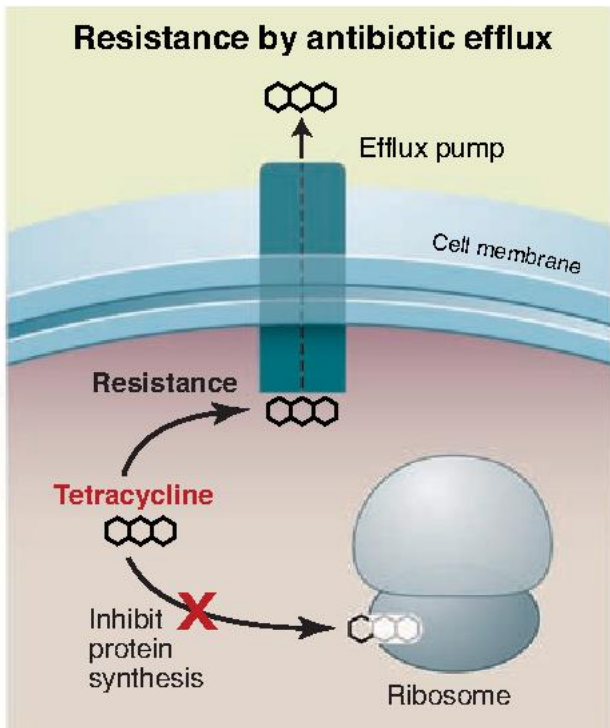


DOSSICICLINA (1966) (VIBRAMICINA)

Modificazione antibiotico



TIGECICLINA - TYGACIL™ (Wyeth)
2005 (FDA)/2006 (EMA)



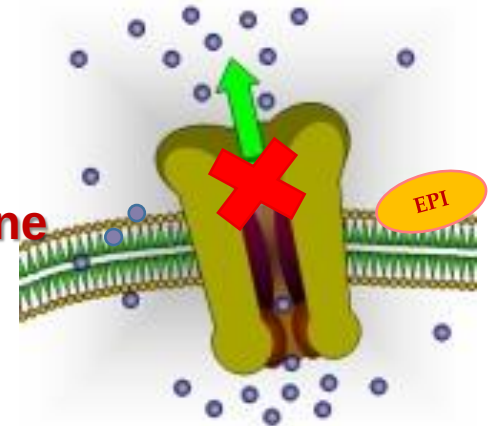
**Attivo contro MRSA e VRE
i.v. solo ospedaliero**

Modificata da Michael A. Fischbach, M.A.; Walsh, C.T. *Science*, **2009**, 325, 1089

Antibiotic Resistance Breaker (ARB): molecole in grado di bloccare i meccanismi di resistenza e ripristinare la MIC dell'antibiotico

INIBITORI POMPE DI EFFLUSSO (EPI)

- MIC antibiotico ripristinata
- Limitazione dell'instaurarsi di altre forme di resistenza
- I microorganismi possono acquisire resistenza verso alcuni farmaci solo in presenza di PE
- EPI prevengono la pressione evolutiva che permette al microbo di acquisire resistenza ad un agente battericida/batteriostatico
- Riduzione del biofilm
- **Approccio innovativo**
- **Non ci sono ancora farmaci o molecole in sperimentazione clinica**



Kvist, M. et al, *Appl Environ Microbiol*, **2008**, 23, 7376. Brown, D. *Nat Rev Drug Discov*, **2015**, 12, 821.

INIBITORI POMPE DI EFFLUSSO (EPI)

Si possono classificare in tre categorie principali in base al modo in cui sono stati scoperti

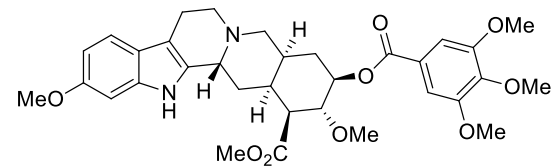
Drug repurposing

Farmaci senza attività antibatterica con differenti indicazioni terapeutiche per le quali è stata dimostrata la capacità di inibire le PE

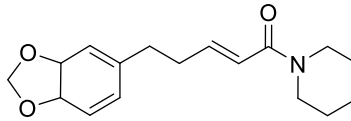


Molecole di sintesi progettate ad hoc

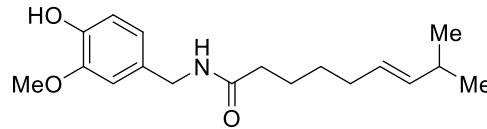
Composti naturali



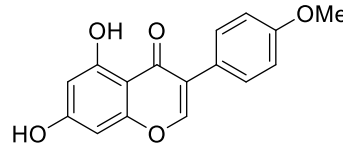
reserpina



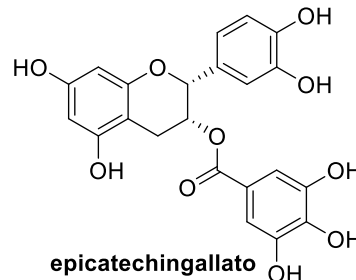
piperina



capsaicina



biocanina A

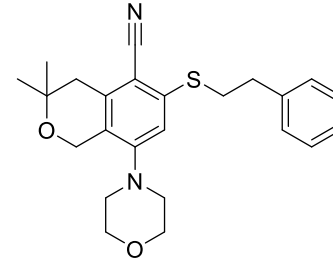


epicatechingallato

Brown, D. *Nat Rev Drug Discov*, **2015**, 12, 821.

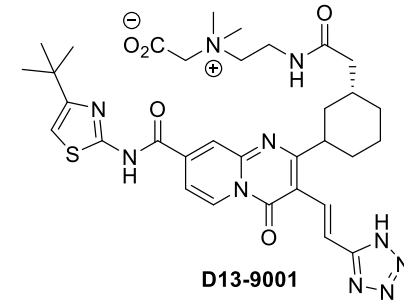
Schillaci, D.; et al. *J. Med. Chem*, **2018**, 60, 8268.

GESTIONE E CONTROLLO DEL FARMACO VETERINARIO



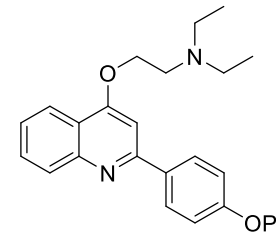
MBX2319

Opperman, T. J.; et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, 58, 722.



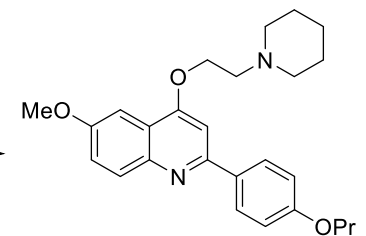
D13-9001

Yoshida, K.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7087.



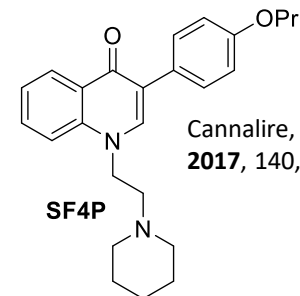
PQQ40

Sabatini, S.; et al. *J. Med. Chem*, **2011**, 54, 5722.



PQQ16P

Felicetti, T.; et al. *J. Med. Chem*, **2018**, 61, 7827.



SF4P

Cannalire, R.; et al. *Eur. J. Med. Chem*, **2017**, 140, 321.

IMENTARE.

Rolando Cannalire

IN CONCLUSIONE

