



Perché i batteri non reagiscono ai farmaci

Rif. 2018-02

Titolo originale: A genome wide screen for drug resistance and drug tolerance mechanisms in *Mycobacterium abscessus* - a pathogen referred to as «antibiotic nightmare»

Richiedenti: Prof. Dr. Peter Sander, Università di Zurigo
Dott.ssa Bettina Schulthess, Università di Zurigo
Dott. Frank Imkamp, Università di Zurigo

Riassunto

Il *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*) è un agente patogeno temuto per la sua elevata resistenza agli antibiotici. Questo batterio infetta soprattutto persone che soffrono di fibrosi cistica (mucoviscidosi). La resistenza limita le possibilità terapeutiche rendendo più lunga la guarigione. Una migliore comprensione dei meccanismi di questa resistenza permetterebbe di sviluppare terapie efficaci.



Varianti di colonie batteriche di *Mycobacterium abscessus*. Questo batterio viene chiamato anche l'«incubo degli antibiotici». La forma liscia (a sinistra) è associata agli stadi precoci dell'infezione, mentre la forma rugosa (a destra) viene spesso isolata nei pazienti che presentano un'infezione cronica. Noi decifriamo i meccanismi molecolari all'origine della resistenza agli antibiotici. Fotografia: P. Selchow

Un batterio estremamente resistente

Il batterio *Mycobacterium abscessus* è un agente patogeno responsabile di gravi infezioni polmonari, in particolare tra i pazienti che soffrono di fibrosi cistica. La fibrosi cistica è una malattia metabolica congenita che provoca la produzione di muco viscoso. Nei polmoni questa anomalia si traduce in un'elevata predisposizione alle infezioni.

Il trattamento antibiotico delle infezioni polmonari da *Mycobacterium abscessus* dura più di 12 mesi e richiede una combinazione di diversi farmaci. Tuttavia il trattamento è efficace soltanto circa nella metà dei casi. Il basso tasso di successo è attribuito all'elevata resistenza naturale del batterio ai farmaci. I meccanismi di questa resistenza sono in gran parte sconosciuti.

La chiave è nei geni

Il gruppo di ricerca diretto dal prof. Sander si è posto l'obiettivo di chiarire i meccanismi molecolari all'origine della resistenza al *Mycobacterium abscessus*. A questo scopo ha sequenziato l'insieme del genoma batterico, utilizzato delle tecniche di manipolazione dei geni e poi studiato le sensibilità del batterio ai farmaci.

Sopprimere i geni conduce al successo

La rifabutina e l'isoniazide sono dei medicinali di prima scelta nel trattamento delle infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* (tubercolosi). Purtroppo questi farmaci sono poco efficaci contro l'agente patogeno apparentato *Mycobacterium abscessus*. La rifabutina viene disattivata da un enzima codificato da un gene dell'agente patogeno. Se si «sopprime» questo gene, *Mycobacterium abscessus* reagisce in modo molto sensibile a questo farmaco. L'isoniazide, invece, è un profarmaco che per agire ha bisogno di un'attivazione nel batterio. La debole attività di determinati enzimi nel batterio impedisce quest'attivazione e spiega la debole sensibilità del *M. abscessus* all'isoniazide.

Prospettive

Il gruppo di ricerca ha identificato diversi meccanismi di resistenza ai farmaci di *M. abscessus* e evidenziato bersagli essenziali per le sostanze attive, fornendo così una base razionale per l'impiego dei farmaci attuali e lo sviluppo in futuro di sostanze attive candidate.

Bibliografia

Schäfle D, Selchow P, Borer, B, et al. Rifabutin is inactivated by *Mycobacterium abscessus* Arr. Antimicrob. Agents Chemother. 2021, 65:e02215-20

Dorst A, Berg R, Gertzen CGW, et al. Semisynthetic analogs of the antibiotic Fidaxomicin - design, synthesis, and biological evaluation. ACS Med. Chem. Lett. 2020, 11:2414-2420

Dorst A, Shchelik IS, Schäfle D, et al. Synthesis and biological evaluation of iodinated fidaxomicin antibiotics. Helv. Chim. Acta 2020, 103:e2000130

Gagliardi A, Selchow P, Luthra S, et al. KatG as counter-selection marker for non-tuberculous mycobacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 2020, 64:(5)e02508-19

Kaelin MB, Kuster SP, Hasse B, et al. Diversity of nontuberculous mycobacteria in heater-cooler devices - results from prospective surveillance. J. Hosp. Infect. 2020, 105:480-485

Hohl M, Remm S, Eskandarian HA, et al. Increased drug permeability of a stiffened mycobacterial outer membrane in cells lacking MFS transporter Rv1410 and lipoprotein LprG. Mol. Microbiol. 2019, 111:1263-1282

Dal Molin M, Selchow P, Schäfle D, et al. Identification of novel scaffolds targeting *Mycobacterium tuberculosis*. J. Mol. Med. 2019,97: 1601- 1613 1613