

PRINCIPALI LINEE DI RICERCA

European Regimen Accelerator For Tuberculosis (ERA4TB) (finanziato dalla CE)

La tubercolosi rimane la principale causa di mortalità a causa di un patogeno batterico, *Mycobacterium tuberculosis*. Inoltre, i ceppi di *M. tuberculosis* resistenti ai farmaci stanno diventando una minaccia per la salute pubblica in tutto il mondo. Di conseguenza, vi è un'urgente necessità di nuovi farmaci anti-TB.

Questo nuovo progetto ha lo scopo di sviluppare nuove terapie di combinazione per il trattamento di tutte le forme di tubercolosi a partire da diversi farmaci candidati. Il progetto ERA4TB è iniziato nel 2020 (1 ° / 01/ 2020-31/12/2025) e durerà sei anni, al termine dei quali il consorzio prevede di aver sviluppato almeno due o più nuovi regimi di combinazione pronti per la fase II di sviluppo clinico. Il nostro gruppo è uno dei 31 partner di questo consorzio internazionale ed è coinvolto negli studi preclinici *in vitro* di nuovi composti anti-TB (studio del meccanismo d'azione dei farmaci e di nuove combinazioni di farmaci, etc.). ERA4TB è il più grande progetto europeo contro la tubercolosi.

Collaborazioni: Cole ST (Istituto Pasteur, Parigi, Francia); Ramon-Garcia S, Ainsa JA (Dipartimento di Microbiologia, Università di Saragozza, Spagna).

Alla ricerca di nuovi farmaci antitubercolari e nuovi bersagli cellulari

Con altri collaboratori, è in corso lo studio del meccanismo d'azione e della resistenza di altri nuovi farmaci antitubercolari.

Collaborazioni: Makarov V (Bakh Institute of Biochemistry, Russian Academy of Science, Mosca, Russia); Mikusova K (Università Comenius, Bratislava, Slovacchia); Baltas M (CNRS, Tolosa, Francia).

Nuove armi contro *Mycobacterium abscessus* e altri micobatteri non tubercolari (Finanziato dalla Fondazione Italiana per la ricerca della fibrosi cistica)

I micobatteri non tubercolari (NTM) stanno emergendo come importanti agenti patogeni nella fibrosi cistica (CF) in tutto il mondo con un'incidenza stimata di circa il 3,3-22,6%. Tra le sottospecie NTM, *Mycobacterium abscessus* sta diventando il patogeno più diffuso e più preoccupante nei centri CF in tutto il mondo. La terapia farmacologica contro *M. abscessus* dura fino a 2 anni e il suo fallimento provoca un declino accelerato della funzione polmonare. Infatti, *M. abscessus* è intrinsecamente resistente a molti farmaci, grazie alla sua fisiologia e all'acquisizione di nuovi meccanismi di resistenza ai farmaci.

Di conseguenza, c'è un urgente bisogno di nuovi farmaci contro questo agente patogeno con nuovi meccanismi d'azione.

Dei 658 composti testati finora sintetizzati dal Dr. V. Makarov, solo 1 molecola, denominata 11326083, è risultata attiva contro la crescita di *M. abscessus* (CUT-OFF: MIC < 8 µg/ml. È molto attiva anche contro altre specie NTM e contro gli isolati clinici di *M. abscessus* MDR.

In collaborazione con il Prof. F. Manetti, è in corso lo studio del meccanismo d'azione degli inibitori di MmpL3 attivi contro *M. abscessus*.

Collaborazioni: Makarov V (Bakh Institute of Biochemistry, Russian Academy of Science, Mosca, Russia); Manetti F (Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia, Università di Siena, Italia).