

Identificazione di nuove molecole antimicrobiche e di nuovi bersagli farmacologici contro *Burkholderia cenocepacia*

Lo sviluppo di nuovi antibiotici rimane ancora uno dei problemi maggiori per il trattamento delle infezioni polmonari nei pazienti con fibrosi cistica. In questo contesto la nostra ricerca focalizzata sulla scoperta di nuove molecole attive contro *B. cenocepacia* ci ha consentito di identificare due composti, uno piridinico (11026103) ed uno benzotiazolico (10126109) estremamente attivi. Il principale meccanismo di resistenza a queste molecole è risultato essere correlato a due pompe di efflusso, la RND-4 e la RND-9 (Scoffone *et al.*, 2014. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58: 2415-17; Scoffone *et al.*, 2015. *Front. Microbiol.* 6: 815). Il composto 10126109 si è rivelato attivo non solo contro diversi isolati clinici di *B. cenocepacia*, ma anche contro altri membri del *B. cepacia* complex (Bcc), nonché contro differenti batteri sia Gram-negativi sia Gram-positivi. Solo recentemente abbiamo definito il meccanismo d'azione di questo composto, che esplica la sua attività antimicrobica attraverso l'inibizione della proteina FtsZ, un enzima essenziale per la divisione cellulare (Hogan *et al.*, 2018. *Antimicrob. Agents Chemother.* 62 pii: e01231-18).

In collaborazione con il Dr. V. Makarov (Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia) stiamo quindi lavorando allo sviluppo di derivati di questa molecola che non possano essere riconosciuti dalle pompe di efflusso e quindi estrusi dalla cellula. Inoltre siamo coinvolti nello sviluppo, in collaborazione con la Prof. F. Ungaro (Università Federico II di Napoli), di formulazioni inalabili di questo composto, la cui efficacia *in vivo* è studiata in collaborazione con la Dr. A. Bragonzi (Ospedale San Raffaele, Milano).

Un nuovo promettente approccio contro *B. cenocepacia* è lo sviluppo di molecole anti-virulenza, che vadano ad inibire gli enzimi coinvolti nel quorum sensing. A tale scopo abbiamo avviato la caratterizzazione delle due principali sintasi CepI and DfsA. Di quest'ultima è stata risolta la struttura cristallografica (Spadaro *et al.* 2016. *Biochemistry* 55: 3241-50). Attraverso un screening di potenziali inibitori sono state identificate due molecole attive contro CepI *in vitro*, che sono risultate in grado di ridurre notevolmente la virulenza del batterio in un modello *in vivo* in *C. elegans* (Scoffone *et al.*, 2016. *Sci. Rep.* 6: 32487; Buroni *et al.*, 2018. *Front. Pharmacol.* 9: 836).