

SINTESI DELLE PRINCIPALI LINEE DI RICERCA

1. Ricerca di nuovi farmaci antitubercolari e studio dei loro meccanismi di azione e di resistenza

La tubercolosi (TB) rimane la principale causa di mortalità a causa di un patogeno batterico, *Mycobacterium tuberculosis*. Infatti, la TB causata da ceppi di *M. tuberculosis* multi-resistenti ai farmaci (MDR e XDR) è una grave minaccia per la salute pubblica in tutto il mondo. Vi è dunque un'urgente necessità di nuovi farmaci antitubercolari, che possano contrastare il fenomeno della farmaco-resistenza. Per questo motivo, dal dottorato, la mia attività di ricerca si è focalizzata sullo sviluppo di nuovi composti con attività antitubercolare nelle fasi di *early drug discovery*, utilizzando approcci *in vitro* innovativi per l'identificazione e la caratterizzazione dei loro meccanismi d'azione e di resistenza. In questo percorso, ho preso parte ai seguenti progetti internazionali finanziati dalla Commissione Europea: "New Medicines for Tuberculosis" (NM4TB), "More Medicines for Tuberculosis" (MM4TB) e "European Regimen Accelerator For Tuberculosis" (ERA4TB). Quest'ultimo progetto, ERA4TB, è iniziato nel 2020 (1° gennaio 2020-31 dicembre 2025) e ha una durata di sei anni.

2. Studio dell'essenzialità di geni codificati per potenziali bersagli terapeutici di *Mycobacterium tuberculosis*

La validazione di nuovi bersagli terapeutici è fondamentale nel processo di caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci antitubercolari; infatti, grazie a sistemi di regolazione genica studiati appositamente per l'applicazione in *M. tuberculosis* è possibile costruire mutanti condizionali che possono essere usati anche nel processo di *drug discovery*. Durante il post-doc presso il laboratorio del Prof. R. Manganeli (Università di Padova), ho ottimizzato il sistema di regolazione genica TetR-PipOFF e validato alcuni importanti bersagli cellulari (*pyrG*, *mmpL3*, *pimA*). Presso il Laboratorio di Microbiologia Molecolare di Pavia, è attualmente in corso la caratterizzazione di una anidrasi carbonica, CanB, per lo studio della quale sono stati costruiti mutanti condizionali in *M. tuberculosis*.

3. Nuove armi contro *Mycobacterium abscessus* e altri micobatteri non tubercolari

I micobatteri non tubercolari (NTM) stanno emergendo come importanti agenti patogeni nella fibrosi cistica (FC) 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 FC in tutto il mondo. La terapia farmacologica contro *M. abscessus* dura fino a due anni e il suo fallimento provoca un veloce declino 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 (Degiacomi et al., 2019). Di conseguenza, c'è un urgente bisogno di nuovi ed efficaci farmaci contro questo agente patogeno con nuovi meccanismi d'azione.

Grazie ai progetti finanziati dalla Fondazione Italiana Fibrosi Cistica, FFC#14/2020; FFC#19/2018, stiamo testando nuove classi di composti contro la crescita di *M. abscessus*, in particolare una molecola da noi selezionata è particolarmente efficace contro questo patogeno emergente.