



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

---

COMUNICATO STAMPA

Pavia, 19 marzo 2009

**Press embargo: ore 20,00 di giovedì 19 marzo 2009, ora di pubblicazione online su “Science”**  
<http://www.sciencexpress.org>

**Publicata su Science la scoperta di un nuovo farmaco per la tubercolosi.**

*Il gruppo di ricerca internazionale vede la presenza di scienziati italiani dell’Università di Pavia. Identificato a Pavia il “bersaglio magico” di un nuovo farmaco molto efficace nel trattamento della tubercolosi multiresistente ai farmaci.*

*La scoperta di un nuovo farmaco estremamente efficace nel trattamento della tubercolosi multiresistente è pubblicata sull’ultimo numero di Science (on line il 19 marzo 2009, ore 20). Alla scoperta, portata avanti da un gruppo di ricerca internazionale, ha dato un fondamentale contributo anche l’Italia, grazie ai ricercatori dell’Università di Pavia, guidati da Giovanna Riccardi, che hanno identificato il bersaglio cellulare di una nuova classe di farmaci antitubercolari: i benzotiazinoni.*

La tubercolosi è una malattia infettiva provocata dal batterio patogeno *Mycobacterium tuberculosis*. Si stima che ogni anno la tubercolosi uccida 3 milioni di persone in tutto il mondo. Inoltre, l’insorgenza di ceppi multiresistenti ai farmaci antitubercolari di prima e seconda generazione (MDR e XDR) costituisce una minaccia per il controllo della malattia. Infatti, secondo l’Organizzazione mondiale della Sanità, ogni anno ci sono 490.000 casi di MDR-TB e 40.000 casi di XDR-TB, per i quali ci sono poche speranze di salvezza. Si pone, quindi, l’esigenza di trovare nuovi farmaci e nuovi bersagli terapeutici.

Il lavoro pubblicato su *Science* dal gruppo di Microbiologia Molecolare dell’Università di Pavia (Dipartimento di Genetica e Microbiologia), diretto dalla Prof.ssa Giovanna Riccardi, è collegato a questa importante problematica.

La ricerca si inserisce in un progetto finanziato dalla Commissione Europea (VI Framework) dal titolo “NEW MEDICINES FOR TUBERCULOSIS” coordinato dal Prof. Stewart Cole (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne), uno scienziato di fama internazionale da anni in prima linea nella lotta alla tubercolosi. Grazie al cospicuo finanziamento ottenuto dalla nostra Università è stato possibile realizzare questa importante scoperta.

I ricercatori di Pavia hanno identificato il bersaglio cellulare di una nuova classe di farmaci antitubercolari: i benzotiazinoni. Tali farmaci sono stati sintetizzati dal Dr. Vadim Makarov (State Research Center for Antibiotics di Mosca) e dalla Dr. Ute Möllmann (Hans-Knöll-Institute, Jena). I benzotiazinoni sono risultati particolarmente efficaci contro isolati clinici di *M. tuberculosis* sia sensibili che multiresistenti ai farmaci.

Il bersaglio dei benzotiazinoni identificato a Pavia è l’enzima Rv3790 essenziale per la vita di *M. tuberculosis* e coinvolto nella sintesi dell’arabinogalattano, un componente principale della

parete cellulare micobatterica. La parete micobatterica è fondamentale per questo gruppo di batteri in quanto è molto più spessa rispetto a quella degli altri microrganismi e determinante per la resistenza intrinseca agli antibiotici in *M. tuberculosis*. Rv3790 è importante non solo come target di farmaci appartenenti alla classe dei benzotiazinoni, ma anche quale efficace bersaglio terapeutico per disegnare nuovi farmaci antitubercolari specifici.

Il bersaglio è stato identificato utilizzando diversi approcci microbiologici. Sono stati isolati mutanti spontanei resistenti al farmaco in diverse specie micobatteriche, fra cui *M. tuberculosis*. Tutti i mutanti isolati presentano una mutazione nel codone 387 del gene *Rv3790* di *M. tuberculosis* dove una cisteina è stata sostituita da una glicina o una serina. L'identificazione della proteina Rv3790 quale bersaglio dei benzotiazinoni e della cisteina quale amminoacido responsabile del legame del farmaco al bersaglio ha spinto i ricercatori pavesi verso nuovi possibili studi, tra cui l'individuazione di altri microrganismi patogeni contro cui utilizzare i benzotiazinoni. Da una ricerca in banca dati è risultato che quasi tutte le altre specie micobatteriche (*M. bovis*, *M. leprae*, *M. gilvum*, *M. vanbalenii*, *M. ulcerans*, etc.) e alcuni attinomiceti (*Nocardia farcinica*, *Corynebacterium* spp., *Rhodococcus* spp.) conservano la cisteina nella proteina Rv3790 e sono di conseguenza molto sensibili ai benzotiazinoni. *M. bovis* è responsabile della tubercolosi bovina, trasmissibile anche all'uomo, e *M. leprae* è l'agente eziologico della lebbra. *Nocardia* può causare infezioni opportunistiche nell'uomo e negli animali. Alcune specie di *Nocardia* sono agenti eziologici della nocardiosi cutanea o polmonare nell'uomo (*Nocardia farcinica*). I Rodococchi possono essere patogeni opportunisti dell'uomo, infettando persone immunocompromesse, specialmente affette da Hiv. Fra i Corinebatteri la specie patogena più importante per l'uomo è *C. diphtheriae*, agente eziologico della difterite.

*“Con le nostre ricerche – spiega la prof.ssa Giovanna Riccardi, responsabile del progetto presso l'Università di Pavia e coordinatrice del gruppo di ricercatori pavesi - abbiamo dimostrato che l'enzima Rv3790 è il bersaglio terapeutico di farmaci appartenenti alla classe dei benzotiazinoni nel patogeno M. tuberculosis.*

*Questa scoperta sarà importante sia per fini diagnostici che per studi di nuovi farmaci antitubercolari. Infatti, anche se in letteratura sono stati identificati numerosi ipotetici bersagli antitubercolari, la loro validità rimane da dimostrare. La proteina Rv3790 appare invece fondamentale non solo per la vita di patogeni estremamente pericolosi quali M. tuberculosis e M. leprae, ma anche per microrganismi Gram-positivi strettamente correlati quali: Corynebacterium, Nocardia e Rhodococcus.*

*In passato l'isoniazide, molecola antitubercolare per eccellenza, è stata definita un “proiettile magico” per la lotta alla tubercolosi; alla luce dei risultati ottenuti presso l'Università di Pavia possiamo affermare che l'enzima Rv3790 è un “bersaglio magico”.*

**La scoperta del gruppo di Pavia oltre che essere stata fondamentale per la pubblicazione dell'articolo sulla rivista Science, è stata oggetto di un brevetto internazionale.** I tre autori dell'invenzione del gruppo di Pavia sono stati supportati, per la stesura del brevetto e per la conduzione delle trattative con le ditte interessate all'acquisizione della licenza, dal valido aiuto del Prof. Rino Cella, presidente del Centro per l'Innovazione ed il Trasferimento Tecnologico dell'Università di Pavia, e dalla Dr. ssa Francesca Negri, direttore dello stesso centro.

**Articolo pubblicato on line su Science <http://www.sciencexpress.org>. il 19 marzo 2009:**

**Article #23:** "Benzothiazinones Kill *Mycobacterium tuberculosis* by Blocking Arabinan Synthesis,"

**Autori:** Vadim Makarov, **Giulia Manina**, Katarina Mikusova, Ute Möllmann, Olga Ryabova, Brigitte Saint-Joanis, Neeraj Dhar, **Maria Rosalia Pasca**, **Silvia Buroni**, **Anna Paola Lucarelli**,

**Anna Milano, Edda De Rossi**, Martina Belanova, Adela Bobovska, Petronela Dianiskova, Jana Kordulakova, Claudia Sala, Elizabeth Fullam, Patricia Schneider, John D. McKinney, Priscille Brodin, Thierry Christophe, Simon Waddell, Philip Butcher, Jakob Albrethsen, Ida Rosenkrands, Roland Brosch, Vrinda Nandi, Sowmya Bharath, Sheshagiri Gaonkar, Radha K Shandil, V. Balasubramanian, Tanjore Balganesh, Sandeep Tyagi, Jacques Grosset, **Giovanna Riccardi**, Stewart T. Cole.

### **Brevetto internazionale**

Giovanna Riccardi, Giulia Manina, Maria Rosalia Pasca (2008) “*An effective new drug target for the treatment of tuberculosis*” (PCT/EP2008/001088).

### **Autori dall’Università di Pavia:**

- **Giulia Manina** Dottore di ricerca (Dottorato **in Scienze Genetiche e Biomolecolari**, Università di Pavia), ora Post-Doc presso l’Istituto Pasteur di Parigi (Francia)
- **Maria Rosalia Pasca** Ricercatore, Dipartimento di Genetica e Microbiologia
- **Silvia Buroni** Post-Doc (Dottorato in Scienze Genetiche e Biomolecolari)
- **Anna Paola Lucarelli** Dottoranda (Dottorato in Scienze Genetiche e Biomolecolari)
- **Anna Milano** Ricercatore, Dipartimento di Genetica e Microbiologia
- **Edda De Rossi** Professore Associato, Dipartimento di Genetica e Microbiologia
- **Giovanna Riccardi** Professore Ordinario di Microbiologia, responsabile del progetto presso l’Università di Pavia

### **CONTATTI:**

#### **prof.ssa Giovanna Riccardi**

Dip. di Genetica e Microbiologia,  
Università degli Studi di Pavia  
Tel. 0382 985574  
e-mail: [riccardi@ipvgen.unipv.it](mailto:riccardi@ipvgen.unipv.it)

#### *Uffici Stampa:*

Grazia Bruttocao  
Portavoce -capo ufficio stampa  
Università degli Studi di Pavia  
Tel. 0382 984531 - cell. 3206131351  
e-mail: [grazia.bruttocao@unipv.it](mailto:grazia.bruttocao@unipv.it)  
[www.unipv.eu](http://www.unipv.eu)