P201

Antimicrobici

ATTIVITA' ANTIMICROBICA IN VITRO DI TRE PEPTIDI SINTETICI DERIVATI DALLA CHIONODRACINA VERSO CEPPI BATTERICI MULTIRESISTENTI

G. Menchinelli [2], C. Olivieri [1], F. Bugli [2], F. Buonocore [1], G. Scapigliati [1], M. Papi [2], F. Porcelli [1], M. Sanguinetti [2]
[1]*Department for Innovation in Biological, Agrofood and Forest Systems, University of Tuscia*
[2]*Microbiology Institute, Catholic University of Sacred Hearth, Rome*

INTRODUZIONE

I peptidi antimicrobici (AMPs) sono un gruppo di molecole largamente distribuite in natura, dalle piante, ai batteri, agli insetti e ai vertebrati, compreso l'uomo. Essi sono una componente essenziale del sistema immunitario innato per la difesa dell'ospite contro gli agenti patogeni.
Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare l'attività antimicrobica verso isolati clinici multiresistenti di tre mutanti della Chionodracina (Cnd), un AMPs di 22 aa, disegnati per aumentare l'attività antibatterica e la selettività verso le cellule procariotiche.

METODI

Sono stati disegnati tre analoghi della Cnd, KS-Cnd, KH-Cnd e KSH-Cnd, e la loro attività antibatterica è stata testata su 70 isolati clinici con profili di resistenza noti. Tale attività è stata misurata in termini di concentrazione minima inibente (MIC) e concentrazione minima battericida (MBC). Un isolato clinico per ciascuna specie è stato selezionato per lo studio di Time-Killing per i tre derivati della Cnd, KS-Cnd, KH-Cnd e KSH-Cnd. Il microscopio elettronico a trasmissione (TEM) è stato utilizzato per valutare la morfologia delle cellule trattate con i peptidi.

RISULTATI

Valutando l'attività antibatterica nei confronti dei ceppi multiresistenti Gram-negativi, KSH-Cnd è risultato essere il peptide maggiormente efficace nei confronti di A. baumanni XDR (MIC= 1,56µg/ml), P. aeruginosa MDR (MIC= 3,12µg/ml), K. pneumoniae KPC (MIC= 1,56µg/ml) ed E. coli ESBL (MIC= 3,12µg/ml). KSH-Cnd è risulto essere il peptide migliore anche nei confronti dei ceppi Gram-positivi testati con valori di MIC in E.faecium vancomicina resistente pari a 3.12µg/ml e in S.epidermidis meticillina-resistente MIC=6.25µg/ml. In S.aures meticillino-resistente i peptidi hanno mostrato una attività antibatterica ridotta (KS-Cnd MIC =50µg/ml e KH-Cnd e KSH-Cnd MIC=25µg/ml). Dalle curve di Time-Killing si evidenzia che i tre peptidi sintetici hanno mostrato una attività battericida concentrazione e tempo dipendente contro tutti i ceppi batterici analizzati con una più rapida cinetica di killing a elevate concentrazioni di peptide; l'azione di KS-Cnd, KH-Cnd e KSH-Cnd nei confronti dei batteri Gram negativi è stata più veloce ed efficace rispetto a quella rinscontrata nei Gram positivi. L'attività di KSH-Cnd, che si è rivelato essere il peptide più efficace negli esperimenti in vitro, è stata valutata al TEM nei confronti di S.epidermidis e E.coli; dopo 60 minuti di incubazione in S.epidermidis era visibile le perdita di integrità della membrana cellulare, che risultava chiaramente disgregata con la comparsa di numerosi pori in E.coli.

CONCLUSIONI

Dato il crescente e preoccupante aumento della resistenza microbica agli antibiotici, gli AMPs stanno suscitando una sempre maggiore attenzione, grazie alle loro caratteristiche chimico-fisiche e all'ampio spettro d'azione. I peptidi testati hanno mostrato una buona attività nei confronti dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi multiresistenti. Il peptide KSH-Cnd è risultato essere il più efficace; ulteriori studi sono necessari per determinare l'efficacia terapeutica in vivo di questo composto.