



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
Corso di Laurea Triennale in Scienze Biologiche

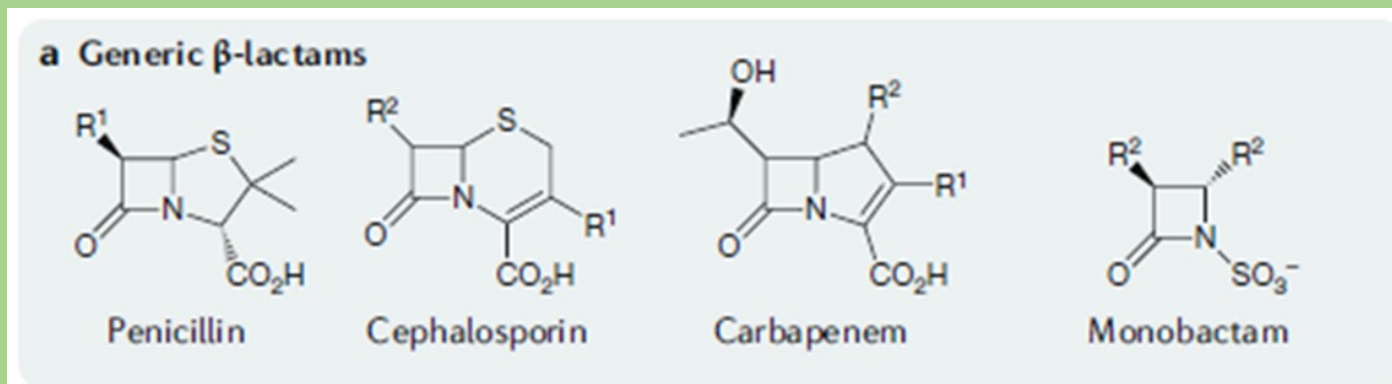
Resistenze ai β -lattamici:
interazioni tra
 β -lattamasi e nuovi inibitori delle
 β -lattamasi

Relatore:
Prof.ssa Francesca Biavasco

Candidata:
Beatrice Campanelli

ANTIBIOTICI β -LATTAMICI

- **DEFINIZIONE:** classe di antibiotici ad ampio spettro che inattivano le PBPs, enzimi responsabili delle ultime fasi della sintesi del peptidoglicano maturo
- Sono 4 le classi di β -lattamici: penicilline, cefalosporine, carbapenemi e monobattami :
 - **PENICILLINE:** costituite da anello β -lattamico fuso con l'anello tiazolidinico
 - **CEFALOSPORINE:** costituite da anello β -lattamico fuso con l'anello diidrotiazinico
 - **CARBAPENEMI:** costituiti da anello β -lattamico fuso con l'anello diidropirrolico
 - **MONOBATTAMI:** costituiti da anello β -lattamico, è un sistema monociclico



- **MECCANISMO D'AZIONE:** β -lattamico si lega ad un residuo di serina della PBP, aprendo l'anello dell'enzima e inattivandolo in modo irreversibile
- Nel corso dell'evoluzione i batteri hanno sviluppato forme di resistenza nei confronti dell'attività antimicrobica, una delle più problematiche al giorno d'oggi è sicuramente la produzione di β -lattamasi
- Fino a poco tempo fa, i carbapenemi erano in grado di contrastare la maggior parte delle β -lattamasi conosciute (ESBL)
- Attualmente lo sviluppo di nuovi antibiotici va di pari passo con la produzione di β -lattamasi batteriche sempre più efficienti, come le carbapenemasi

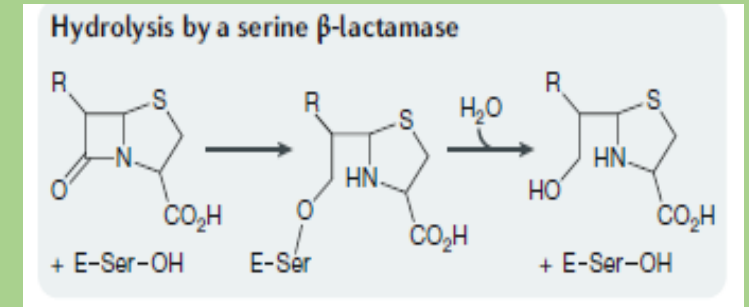
β -LATTAMASI

- **DEFINIZIONE:** enzimi batterici capaci di idrolizzare l'anello lattamico, generando la resistenza antibiotica ai β -lattamici.
- Contengono nel loro sito attivo un residuo di Serina (β - LATTAMASI A SERINA) o due atomi di Zn tenuti assieme da uno ione idrossido (METALLO β - LATTAMASI)
- **NOMENCLATURA:** Esistono due schemi per classificare le β lattamasi:
 1. Classificazione di Ambler → base molecolare: sequenza amminoacidica (A,B,C,D)
 2. Classificazione Bush-Jacob-Medeiros → base funzionale: meccanismo idrolisi e risposta agli inibitori (1,2,3 e 2d) in cui il gruppo 2 ha numerosi sottogruppi (2a,2b,2be,2br,2c,2f)

MECCANISMO D'AZIONE DELLE β -LATTAMASI

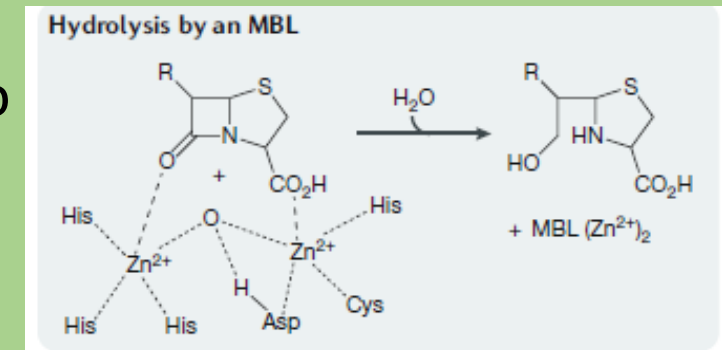
• MECCANISMO D'AZIONE DELLE β -LATTAMASI A SERINA

1. Antibiotico β -lattamico, carico negativamente, è attratto dal residuo di Serina, carico positivamente, della β -lattamasi → formazione di un legame idrogeno tra le due molecole
2. Il β -lattamico viene acilato dalla β -lattamasi grazie al residuo di Serina
3. Una molecola di acqua viene attivata per deacilare il complesso, idrolizza l'anello lattamico e si ha il rilascio della β -lattamasi attiva



• MECCANISMO D'AZIONE DELLE METALLO β -LATTAMASI

1. Ione idrossido facilita l'attacco nucleofilo dello ione Zn con l'ossigeno del carbonile dell'anello β -lattamico
2. A seguito del legame Zn-O si ha l'idrolisi dell'anello lattamico e l'inattivazione dell'antibiotico



CLASSE A: β -lattamasi a serina ad ampio spettro

- ESBL (gruppo 2be): - idrolizzano penicilline e cefalosporine di III generazione
 - inibite da avibactam, acido clavulanico e altri
 - tra le più comuni: SHV2, TEM10 e famiglia CTXM
- B-lattamasi a serina resistenti agli inibitori (gruppo 2br):
 - idrolizzano penicilline
 - inibite da tazobactam e avibactam, non da acido clavulanico, sulbactam
 - tra le più comuni: TEM30 e SHV72
- Carbapenemasi (gruppo 2f):
 - idrolizzano penicilline, cefalosporine e carbapenemi
 - inibite da avibactam e vaborbactam
 - tra le più comuni: KPC, SME, GES

CLASSE B : Metallo β -lattamasi (MBL)

- idrolizzano la maggior parte dei β lattamici, eccetto i monobattami
- inibite da agenti chelanti
- tra le più comuni: NDM,VIM

CLASSE C : β -lattamasi di tipo AMPC

- idrolizzano le cefalosporine e alcune penicilline
- inibite da avibactam, oxacillina e altri
- tra le più comuni: CMY e AmpC cromosomica

CLASSE D: β -lattamasi di tipo OXA

- idrolizzano le penicilline, incluse le isoxazolil-penicilline (oxacillina), alcune cefalosporine e i carbapenemi
- inibite da nuovi inibitori ETX2514, VNRX 5133, debolmente inibite da avibactam
- tra le più comuni: OXA 48, OXA 10

INIBITORI DELLE β -LATTAMASI (BLI)

- **DEFINIZIONE:** composti chimici, somministrati contestualmente agli antibiotici, in grado di inibire le β -lattamasi

PRIMI INIBITORI INTRODOTTI:

- ACIDO CLAVULANICO
- SULBACTAM
- TAZOBACTAM
 - B-lattamasi inibite: ESBL
 - Meccanismo d'azione: si legano alle β -lattamasi con le stesse modalità dei β -lattamici (struttura analoga), con conseguente inattivazione irreversibile dell'enzima (per aggiunta di una molecola di acqua) e frammentazione dell'inibitore (INIBITORI SUICIDI)
 - Combinazioni più frequenti: Amoxicillina-ac.Clavulanico
Tazobactam-Piperacillina

NUOVI INIBITORI DELLE β - LATTAMASI

- Meccanismo d'azione: I nuovi inibitori agiscono secondo molteplici e differenti meccanismi, alcuni ancora poco conosciuti e documentati.
 - Alcuni, come Avibactam e Relebactam, agiscono in modo analogo agli inibitori «suicida»
 - Altri, come ETX 2514, legano l'enzima più a lungo rispetto al tempo che impiega l'antibiotico ad agire sulle PBP; l'antibiotico può svolgere il proprio compito e l'inibitore rilascia l'enzima non modificato e ancora funzionante
 - Altri, come Vaborbactam, si legano in modo covalente all'enzima, inibendolo in modo irreversibile

Inibitori DBO (diazabicyclottani)

■ AVIBACTAM

- β -lattamasi Inibite: A,C e D
- Combinazioni più frequenti: Ceftazidime-Avibactam
Aztreonam- Avibactam (fase III)

■ RELEBACTAM

- β -lattamasi Inibite: C, KPC, alcune ESBL
- Combinazione: Imipinem-Relebactam (fase III)
Imipinem-Relebactam-Cilastatina (fase III)

■ NACUBACTAM e ZIDEACTAM

- β -lattamasi Inibite: C, A
- Combinazioni: Meropenem- Nacubactam (fase I)
Cefepime- Zidebactam (fase I)

■ ETX 2514

- β -lattamasi Inibite: C, ESBL, 2f, D
- Combinazioni: Sulbactam - ETX2514 (fase II)

Inibitori contenenti Acido Boronico

■ VABORBACTAM

- β -lattamasi Inibite: KPC A e C
- Combinazioni: Meropenem-Vaborbactam

■ VRNX 5133

- β -lattamasi Inibite: A, C, D e alcune MBL
- Combinazioni: Cefepime - VRNX 5133 (fase I)

Sulfoni dell'acido penicillanico

■ ENMETAZOBACTAM

- β -lattamasi Inibite: ESBLs
- Combinazioni: Cefepime- Enmetazobactam (fase II)

Inibitori contenenti Acido Piridin-Carbossilico

■ ANT431

- β -lattamasi Inibite: B
- Combinazioni: Meropenem- ANT 431 (fermo alla fase Preclinica)

Structural group	Inhibitor	β -Lactam partner	Development stage (trade name)	Spectrum of inhibition				
				ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	MBL
Clavam	Clavulanic acid	• Amoxicillin • Ticarcillin	• Approved (Augmentin) • Approved (Timentin)	✓	-	-	-	-
Penicillanic acid sulfone	Sulbactam	Ampicillin	Approved (Unasyn)	✓	-	-	-	-
	Tazobactam	• Piperacillin • Cefepime • Ceftolozane	• Approved (Zosyn/Tazocin) • Approved outside the US • Approved (Zerbaxa)	✓	-	-	-	-
	Enmetazobactam	Cefepime	Phase II	✓	-	-	-	-
DBO	Avibactam	Ceftazidime	Approved (Avycaz/ Zavicefta)	✓	✓	✓	✓	
		Aztreonam	Phase III	✓	✓	✓	✓	✓
	Relebactam	Imipenem	Phase III	✓	✓	✓	-	-
	Nacubactam	Meropenem	Phase I	✓	✓	✓	-	-
	Zidebactam	Cefepime	Phase I	✓	✓	✓	-	-
	ETX2514	Sulbactam	Phase II	✓	✓	✓	✓	-
Boronic acid	Vaborbactam	Meropenem	Approved (Vabomere)	✓	✓	✓	-	-
	VNRX-5133	Cefepime	Phase I	✓	✓	✓	✓	✓
Pyridine-2-carboxylic acid	ANT431	Meropenem	Preclinical	-	-	-	-	✓

CONCLUSIONI

- Le ESBL, le β -lattamasi di tipo AmpC, KPC e MBL sono sicuramente la causa principale di resistenza ai β -lattamici;
- Gli inibitori appartenenti al gruppo DBO e degli acidi boronici sono in grado di contrastare in buona parte questi enzimi
- Rimane ancora da trovare l'inibitore per le MBL

Inoltre è verosimile che i batteri evolvano nuove forme di β -lattamasi e nuove resistenze intrinseche, in grado di inibire gli inibitori stessi

In futuro sarà dunque presumibilmente necessario introdurre nelle combinazioni agenti addizionali

RIASSUNTO

- La resistenza ai β -lattamici è comunemente associata alla produzione di β -lattamasi, enzimi in grado di idrolizzare l'anello β -lattamico.
- Alcune β -lattamasi contengono nel loro sito attivo un residuo di Serina (β -lattamasi a serina) mentre altre hanno due atomi di Zinco tenuti assieme da uno ione idrossido (metallo β -lattamasi).
- Le β -lattamasi conosciute sono numerose e suddivise in classi, tra cui le più diffuse sono le ESBL (β -lattamasi a spettro esteso) e le carbapenemasi (β -lattamasi in grado di idrolizzare l'anello β -lattamico dei carbapenemi).
- Per contrastare l'attività di questi enzimi, sono state sviluppate delle combinazioni di antibiotici β -lattamici con inibitori β -lattamici, questi ultimi hanno il compito di inibire le β -lattamasi, con meccanismi differenti, nel momento in cui agisce l'antibiotico.
- Alcune combinazioni più datate, hanno perso la loro efficacia nei confronti delle nuove β -lattamasi, per questo motivo sono state sviluppate combinazioni con nuovi inibitori in grado di opporsi all'attività delle β -lattamasi più recenti.
- Tuttavia esistono diverse classi di β -lattamasi come le metallo β -lattamasi resistenti a tutte le combinazioni sviluppate, inoltre si presume che i batteri possano evolvere nuove β -lattamasi e nuove resistenze intrinseche. In futuro sarà probabilmente necessario introdurre nelle combinazioni agenti addizionali.