



Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#14/2021

La regolazione della virulenza e dell'antibiotico resistenza mediata da piccoli RNA come bersaglio per lo sviluppo di terapie non tradizionali contro *Pseudomonas aeruginosa*



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Giovanni Bertoni**
(Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano)



Ricercatori coinvolti: 5



Qual è la durata dello studio: 1 anno

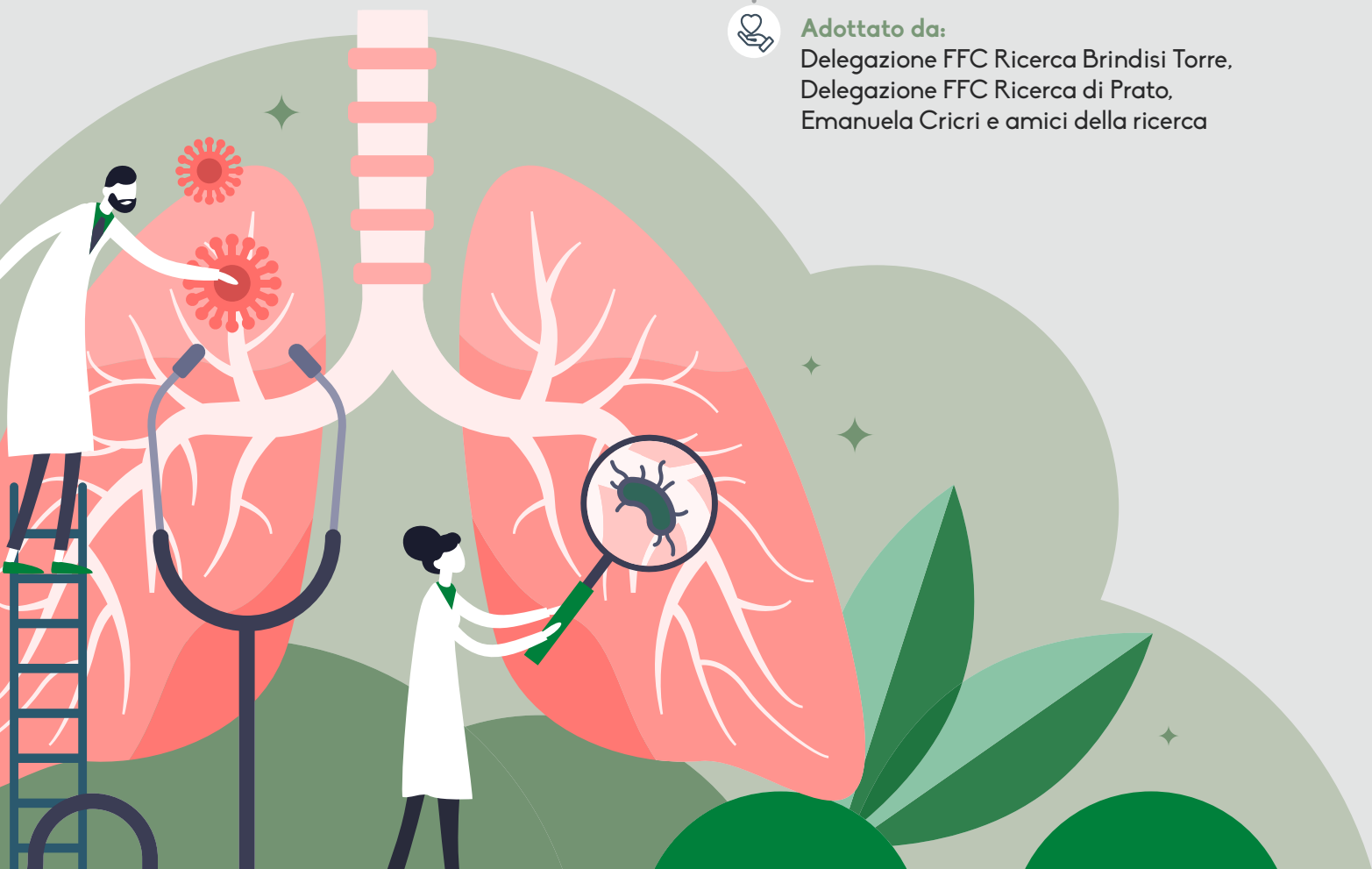


Finanziamento: € 70.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca Brindisi Torre,
Delegazione FFC Ricerca di Prato,
Emanuela Cricri e amici della ricerca





Perché è importante

Il fenomeno della resistenza agli antibiotici esorta la ricerca di nuove strategie antinfettive. Fra queste, destano particolare interesse le terapie antivirulenza, capaci di diminuire l'aggressività di un batterio contro l'organismo infettato, e le molecole che sono in grado di sensibilizzare batteri resistenti agli antibiotici. L'obiettivo del progetto è individuare nuove molecole in grado di controllare la virulenza e di aggirare l'antibiotico-resistenza.



Che cosa hanno usato i ricercatori

La virulenza batterica e l'antibiotico-resistenza sono regolate da piccoli frammenti di RNA (chiamati sRNA), prodotti dai batteri stessi. Nei precedenti progetti [FFC#13/2015](#), [FFC#14/2016](#) e [FFC#10/2020](#), i ricercatori hanno individuato un sRNA del batterio *Pseudomonas aeruginosa*, chiamato ErsA, particolarmente promettente come bersaglio terapeutico. Sono state individuate otto molecole anti-ErsA, chiamate Acidi Nucleici Peptidici (PNA).



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Il gruppo di ricerca ha testato la capacità di otto PNA anti-ErsA di bloccare l'azione di ErsA, da soli o in combinazione con antibiotici, nel trattamento di infezioni polmonari causate da batteri *P. aeruginosa* resistenti a più antibiotici.



Che cosa hanno ottenuto

Due tra i PNA selezionati si sono rivelati capaci di interferire con l'azione di ErsA. Inoltre, somministrando i PNA ai batteri, i ricercatori hanno ottenuto l'importante risultato di rendere i batteri multi-resistenti nuovamente sensibili a una classe di antibiotici.



Che cosa succederà ora

Il passo successivo sarà quello di valutare se i PNA sono in grado anche di contrastare la formazione del biofilm, la pellicola con cui alcune comunità di batteri si proteggono dall'ambiente e dai farmaci. In prospettiva, questi PNA potrebbero diventare nuovi farmaci da usare contro tipi di *P. aeruginosa* resistenti agli antibiotici attuali.

Per saperne di più



Obiettivi

Sviluppare e testare Acidi Nucleici Peptidici (PNA) capaci di inibire piccoli RNA batterici (sRNA) per indurre sensibilità agli antibiotici nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*

L'aumento delle resistenze agli antibiotici e la difficoltà di produrne di nuovi stimolano la ricerca di strategie antinfettive alternative. Tra queste hanno un ruolo particolare le terapie antivirulenza dirette contro geni dei microbi o tossine di loro produzione. La virulenza e i processi di resistenza agli antibiotici dei batteri sono regolati da piccoli frammenti di RNA (sRNA) prodotti dai batteri stessi. Gli sRNA hanno mostrato di giocare un ruolo chiave non solo nei meccanismi di modulazione della virulenza batterica ma anche in processi di resistenza agli antibiotici. Questo progetto si origina dai FFC#13/2015 e FFC#14/2016 e sfrutta i risultati ottenuti del più recente progetto pilota FFC#10/2020, di cui questo progetto ne è l'estensione. ErsA è il sRNA che si è dimostrato il target più promettente, pertanto in questo progetto il gruppo di ricerca procederà con i test di molecole anti-ErsA, chiamate Acidi Nucleici Peptidici (PNA), capaci di bloccare la funzione regolatoria di ErsA, tra le quali i PNA specifici per ErsA generati dal FFC#10/2020. I ricercatori valuteranno se questi PNA anti-ErsA potranno essere usati per future applicazioni come farmaci antivirulenza da soli o in combinazione con antibiotici di uso clinico nel trattamento delle infezioni del polmone da *Pseudomonas aeruginosa*.



Risultati

Sviluppati e testati Acidi Nucleici Peptidici (PNA) in grado di rallentare l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* e di ripristinare la sensibilità a una classe di antibiotici

Il progetto si inserisce nel recente filone di ricerca che ha come obiettivo quello di sviluppare strategie antimicrobiche alternative, in modo da contrastare il crescente aumento del fenomeno dell'antibiotico-resistenza e rimediare al difficile sviluppo di nuovi antibiotici. Tra le strategie alternative agli antibiotici ci sono, per esempio, i cosiddetti farmaci anti-virulenza, sviluppati per contrastare le caratteristiche che rendono un batterio aggressivo, e le molecole in grado di rendere nuovamente sensibile agli antibiotici un batterio già resistente.

La virulenza batterica e l'antibiotico-resistenza possono essere regolati da piccoli frammenti di RNA (sRNA) prodotti dai batteri stessi. Grazie a studi precedenti finanziati dalla FFC Ricerca (FFC#13/2015, FFC#14/2016 e il più recente progetto pilota FFC#10/2020) i ricercatori hanno studiato un sRNA di *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), chiamato ErsA, e hanno scoperto che una sua mutazione diminuisce la produzione di biofilm, la pellicola protettiva prodotta da alcune comunità di batteri che favorisce la progressione dell'infezione. La mutazione di ErsA porta anche a una riduzione della virulenza dei batteri Pa nel topo. Infine, i ricercatori hanno constatato che, in batteri Pa multi-resistenti ottenuti da persone con fibrosi cistica, la mutazione di ErsA ripristina la sensibilità ai principali antibiotici e compromette la crescita dei batteri sotto forma di biofilm in carenza di ossigeno.

L'uso di ErsA come bersaglio anti-Pa può quindi essere visto come una strategia per sensibilizzare nuovamente i ceppi multi-resistenti agli antibiotici e per contrastare la loro crescita in forma di biofilm.

L'obiettivo principale raggiunto in questo progetto è stato quello di sviluppare, validare e testare otto molecole anti-ErsA, chiamate Acidi Nucleici Peptidici (PNA). In particolare, due di questi PNA si sono rivelati capaci di interferire con l'azione regolatoria che ErsA esercita su un gene

Per saperne di più



bersaglio preso come modello. Inoltre, somministrando i PNA ai batteri Pa, i ricercatori hanno ottenuto l'importante risultato di rendere i batteri multi-resistenti nuovamente sensibili a una classe di antibiotici. Il passo successivo sarà quello di valutare se i PNA sono in grado anche di contrastare la formazione del biofilm.

In prospettiva, i PNA sviluppati da questo progetto potrebbero diventare nuovi farmaci antimicrobici da usare in caso di infezione da parte di batteri *Pseudomonas aeruginosa* che non possono essere eradicati con gli antibiotici attuali.

Publicazioni



Multifaceted Interplay between Hfq and the Small RNA GssA in Pseudomonas aeruginosa

mBio 10.1128/mbio.02418-22, 2022



RESEARCH ARTICLE



Multifaceted Interplay between Hfq and the Small RNA GssA in *Pseudomonas aeruginosa*

Silvia Santoro,^a Costanza Paganin,^a Sara Gilardi,^a  Tarcisio Brignoli,^a  Giovanni Bertoni,^a  Silvia Ferrara^a

^aDepartment of Biosciences, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grant FFC#10/2020, with the contribution of Delegazione FFC di Firenze and Delegazione FFC di Prato, and grant FFC#14/2021 with the contributions of Delegazione FFC Ricerca Brindisi Torre, Delegazione FFC Ricerca di Prato, and Emanuela Cricri e Amici della Ricerca. The authors acknowledge the support of the APC central fund of the University of Milan.

Rendiconto economico



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#14/2021

La regolazione della virulenza e dell'antibiotico resistenza mediata da piccoli RNA come bersaglio per lo sviluppo di terapie non tradizionali contro *Pseudomonas aeruginosa*



Responsabile:

Giovanni Bertoni

(Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano)



Periodo:

01/09/2021-31/08/2022



Grant assegnato:

€ 70.000



Usato per:

- Materiale di consumo

€ 30.263,04

- Borse di studio

€ 34.000,00

- Servizi scientifici

€ 3.050,00

€ 67.313,04



Saldo (usato per altri progetti):

€ 2.686,96