



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

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#15/2021

Affrontare la fago-resistenza per aumentare la solidità della terapia fagica nella cura delle infezioni batteriche in persone con fibrosi cistica (PhaCyf)



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Federica Briani
(Dip. di Bioscienze, Università degli Studi di Milano)



Ricercatori coinvolti: 5



Qual è la durata dello studio: 1 anno



Finanziamento: € 21.000



Adottato da:

Associazione Trentina Fibrosi Cistica ODV
"In ricordo di Pio Nicolini"





Perché è importante

Le persone con fibrosi cistica (FC) sono altamente suscettibili alle infezioni polmonari causate da *Pseudomonas aeruginosa*. La terapia fagica, cioè l'uso dei fagi (virus specifici dei batteri) per uccidere i batteri, rappresenta una strategia promettente per curare le infezioni refrattarie agli antibiotici. Tuttavia, il successo di questa può venire compromesso dalla comparsa di mutazioni che rendono i batteri *P. aeruginosa* resistenti all'azione dei fagi: si parla di fago-resistenza. L'obiettivo principale del progetto è identificare le funzioni batteriche responsabili della resistenza ai fagi.



Che cosa hanno usato i ricercatori

In precedenti studi, i ricercatori avevano costruito una collezione di fagi in grado di infettare ed eliminare alcuni ceppi di *P. aeruginosa* isolati da persone con FC. Tra questi, ne hanno selezionati quattro, particolarmente promettenti nel curare le infezioni da *P. aeruginosa* in modelli animali.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

I ricercatori hanno cercato di identificare le caratteristiche batteriche che proteggono *P. aeruginosa* dall'infezione dei fagi usati. Per farlo, hanno preso in considerazione varie mutazioni che compaiono in alcuni ceppi di *P. aeruginosa* e hanno individuato quelle che rendono i batteri insensibili all'azione dei fagi.



Che cosa hanno ottenuto

In particolare, è stata individuata una mutazione nel DNA di *P. aeruginosa* che interferisce con la produzione di una sostanza presente nella parete cellulare batterica e conferisce la resistenza alla miscela dei quattro fagi. Questa informazione può essere usata per individuare nuovi fagi capaci di superare la resistenza dimostrata da batteri con determinate mutazioni.



Che cosa succederà ora

I dati ottenuti suggeriscono alcuni possibili meccanismi di resistenza ai fagi in ceppi di *P. aeruginosa* isolati da persone con FC e responsabili di infezioni polmonari croniche o ricorrenti. I risultati indicano che sarà importante sviluppare in futuro una terapia fagica personalizzata, cioè basata su una selezione di fagi capaci di eliminare in modo specifico determinati tipi di *P. aeruginosa*. Questo approccio richiederà la creazione di una grande banca di fagi da cui attingere quello giusto per ogni paziente.

Per saperne di più



Obiettivi

Studiare le funzioni batteriche responsabili della resistenza ai fagi e ampliare la collezione di fagi per aumentare le possibilità di successo della terapia fagica in FC

La terapia fagica consiste nell'uso dei fagi (virus che infettano esclusivamente batteri) per uccidere i batteri che causano un'infezione e rappresenta una strategia promettente per curare quelle infezioni batteriche che sono refrattarie agli antibiotici. Per la cura delle infezioni polmonari da *Pseudomonas aeruginosa* in persone con fibrosi cistica (FC), la terapia fagica può essere una strategia promettente. Anche nei confronti dei fagi, però, i batteri sono in grado di sviluppare resistenza, un problema per la terapia fagica che può essere limitato dall'uso di cocktail di più fagi assieme. I ricercatori in questo progetto indagheranno le funzioni batteriche che causano la resistenza e le conseguenze della resistenza ai fagi su altri aspetti della fisiologia dei batteri, in particolare quelli rilevanti per l'infezione. L'obiettivo generale di questo progetto è valutare quali geni di *P. aeruginosa* sono coinvolti nell'origine della resistenza ai singoli fagi/cocktail e come le mutazioni che causano la fago-resistenza impattino sulla crescita, la virulenza e la resistenza agli antibiotici. I ricercatori amplieranno inoltre le raccolte di fagi comprendendo nuovi fagi in grado di crescere sui mutanti resistenti ai cocktail.



Risultati

Esistono mutazioni del DNA di *Pseudomonas aeruginosa* che sono in grado di conferire resistenza all'azione dei fagi. La scoperta pone le basi per una futura terapia fagica personalizzata

Le persone con fibrosi cistica (FC) sono spesso soggette a infezioni polmonari causate da *Pseudomonas aeruginosa*, un batterio che talvolta è difficile da eliminare anche con antibiotici mirati. Una strategia promettente per curare le infezioni polmonari resistenti agli antibiotici è la terapia fagica, un approccio basato sull'uso dei fagi, cioè virus che infettano in modo specifico i batteri e li uccidono.

I ricercatori coinvolti nel progetto hanno assemblato una collezione di fagi attivi contro ceppi di *P. aeruginosa* isolati da persone con FC e hanno messo a punto una miscela (cocktail) di quattro fagi in grado di curare le infezioni causate da *P. aeruginosa* in modelli animali.

La comparsa di batteri resistenti ai fagi può tuttavia minare il successo della terapia fagica. Uno dei principali obiettivi di questo progetto è stato quindi identificare le funzioni batteriche responsabili della resistenza ai fagi. I ricercatori hanno dimostrato che una specifica mutazione nel DNA di *P. aeruginosa* interferisce con la sintesi di un componente della parete cellulare e rende i batteri resistenti alla miscela terapeutica basata sul cocktail di quattro fagi.

I dati ottenuti da questo studio suggeriscono alcuni possibili meccanismi di resistenza ai fagi in ceppi di *P. aeruginosa* isolati da persone con FC.

Nel complesso, i risultati del progetto indicano che la terapia fagica richiede un approccio personalizzato, in cui i fagi da somministrare al paziente siano scelti in base alla loro capacità di uccidere un ceppo specifico. Per mettere in azione questa strategia sarà necessario costruire un grande archivio di fagi da cui pescare di volta in volta il fago giusto per ciascun paziente. I ceppi fago-resistenti isolati o costruiti nell'ambito di questo progetto saranno utili strumenti per assemblare tale collezione.

Pubblicazioni



Terminase Subunits from the *Pseudomonas*-Phage E217

Journal of Molecular Biology - <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167799>, 2022



Access through your institution

Purchase PDF





jmb
Journal of Molecular Biology



Volume 434, Issue 20, 30 October 2022, 167799

Research Article

Terminase Subunits from the *Pseudomonas*-Phage E217

Ravi K. Lokareddy¹, Chun-Feng David Hou¹, Steven G. Doll¹, Fenglin Li¹, Richard E. Gillilan³,
Francesca Forti², David S. Horner², Federica Briani²  , Gino Cingolani¹  

¹ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Thomas Jefferson University, 1020 Locust Street, Philadelphia, PA 19107, USA

² Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

³ Macromolecular Diffraction Facility, Cornell High Energy Synchrotron Source (MacCHESS), Cornell University, 161 Synchrotron Drive, Ithaca, NY 14853, USA

Received 11 July 2022, Revised 17 August 2022, Accepted 17 August 2022, Available online 22 August 2022, Version of Record 30 August 2022.

Edited by Gabriel Lander

Acknowledgment

This work was supported by the National Institutes of Health grants R01 GM100888 and R35 GM140733 to G.C. and by the Fondazione per la ricerca sulla Fibrosi cistica- Associazione Trentina Fibrosi Cistica ODV "In ricordo di Pio Nicolini" grant FFC#15/2021 to F.B. Research in this publication includes work carried out at the Sidney Kimmel Cancer Center X-ray Crystallography and Molecular Interaction Facility at Thomas Jefferson University, which is supported in part by National Cancer Institute...

Declaration of interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper....

Pubblicazioni



Evaluation of phages and liposomes as combination therapy to counteract *Pseudomonas aeruginosa* infection in wild-type and CFTR-null models

Frontiers in Microbiology - <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.979610>, 2022

 | Frontiers in Microbiology

TYPE Original Research
PUBLISHED 15 September 2022
DOI 10.3389/fmicb.2022.979610



OPEN ACCESS

EDITED BY
Matthew Gavino Donadu,
University of Sassari, Italy

REVIEWED BY
Payam Behzadi,
Islamic Azad University, Iran
Helal F. Hetta,
Assiut University, Egypt
Mustafa Sadek,
Université de Fribourg, Switzerland

*CORRESPONDENCE
Anna Pistocchi
anna.pistocchi@unimi.it

[†]These authors have contributed
equally to this work

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Antimicrobials, Resistance and
Chemotherapy,
a section of the journal
Frontiers in Microbiology

RECEIVED 27 June 2022
ACCEPTED 15 August 2022
PUBLISHED 15 September 2022

CITATION
Cafora M, Poerio N, Forti F, Loberto N,
Pin D, Bassi R, Aureli M, Briani F,
Pistocchi A and Fraziano M (2022)
Evaluation of phages and liposomes as
combination therapy to counteract
Pseudomonas aeruginosa infection
in wild-type and CFTR-null models.
Front. Microbiol. 13:979610.
doi: 10.3389/fmicb.2022.979610

Evaluation of phages and liposomes as combination therapy to counteract *Pseudomonas aeruginosa* infection in wild-type and CFTR-null models

Marco Cafora^{1,2}, Noemi Poerio³, Francesca Forti⁴,
Nicoletta Loberto¹, Davide Pin^{1,5}, Rosaria Bassi¹,
Massimo Aureli¹, Federica Briani⁴, Anna Pistocchi^{1*†} and
Maurizio Fraziano^{3†}

¹Dipartimento di Biotechnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Segrate, MI, Italy; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Comunità, Università degli Studi di Milan, Milan, MI, Italy; ³Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Rome, Italy; ⁴Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy; ⁵Dipartimento di Biologia e Biotechnologie Charles Darwin, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Rome, Italy

Multi drug resistant (MDR) bacteria are insensitive to the most common antibiotics currently in use. The spread of antibiotic-resistant bacteria, if not contained, will represent the main cause of death for humanity in 2050. The situation is even more worrying when considering patients with chronic bacterial infections, such as those with Cystic Fibrosis (CF). The development of alternative approaches is essential and novel therapies that

Funding

This work has been supported by the **Fondazione per la Ricerca Sulla Fibrosi Cistica grants FFC#15/2021 to FB; FFC#21/2017, FFC#23/2019, and FFC#15/2022 to AP; FFC#02/2020, FFC#02/2018, and FFC#1/2022 to MA; and FFC#21/2019 to MF.**

Rendiconto economico



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#15/2021

Affrontare la fago-resistenza per aumentare la solidità della terapia fagica nella cura delle infezioni batteriche in persone con fibrosi cistica (PhaCyf)



Responsabile:

Federica Briani

(Dip. di Bioscienze, Università degli Studi di Milano)



Periodo:

01/09/2021-31/08/2022



Grant assegnato:

€ 21.000



Usato per:

- Materiale di consumo

€ 8.122,22

- Borse di studio

€ 5.635,00

- Servizi scientifici

€ 6.490,64

€ 20.247,86



Saldo (usato per altri progetti):

€ 752,14