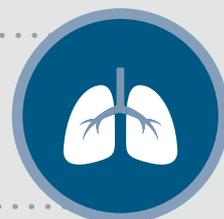




Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

AREA 4

Terapie dell'infiammazione polmonare



Progetto FFC#18/2020

Combattere l'infiammazione cronica polmonare scatenata dalle cellule Th1/17 patogeniche attivate da *P. aeruginosa*: un nuovo approccio di medicina di precisione in fibrosi cistica



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Moira Paroni**
(Università degli studi di Milano, Dip. di Bioscienze)



Partner: **Helle Krogh Johansen**
(Technical University of Denmark, Rigshospitalet, Dep. of Clinical Microbiology)



Ricercatori coinvolti: 8



Qual è la durata dello studio: 2 anni

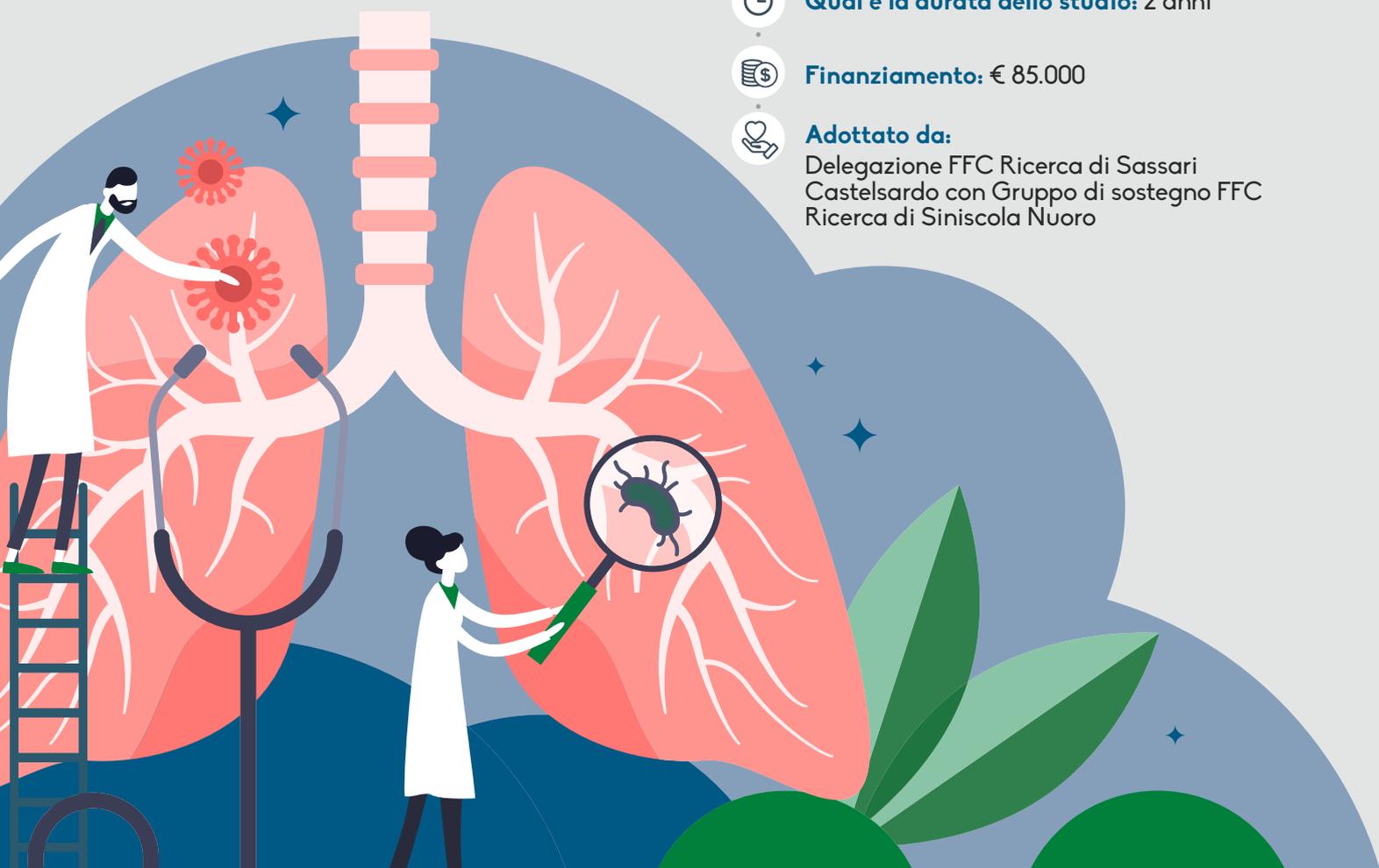


Finanziamento: € 85.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Sassari
Castelsardo con Gruppo di sostegno FFC
Ricerca di Siniscola Nuoro





Perché è importante

Durante l'infezione polmonare, il batterio *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) va incontro a un processo evolutivo che determina una maggior capacità di persistere all'interno delle vie aeree, scatenando una continua e incontrollata attivazione del sistema immunitario delle persone con fibrosi cistica (FC). Ciò suggerisce che, negli stadi più avanzati della malattia, la causa principale del declino polmonare non sia la virulenza del batterio, ma piuttosto l'eccessiva attivazione del sistema immunitario.

I farmaci antinfiammatori a oggi disponibili non sono in grado di distinguere la componente protettiva della risposta immunitaria da quella eccessiva patogena. Per affrontare il problema, è importante conoscere i meccanismi molecolari dell'interazione tra Pa e sistema immunitario dell'ospite.



Che cosa hanno usato i ricercatori

È stato analizzato un particolare tipo di cellule del sistema immunitario, i linfociti Th1/17, attivati in maniera esagerata da tipi (o ceppi) clinici di *Pseudomonas aeruginosa* isolati da persone con FC dopo anni di persistenza nei polmoni. Inoltre, sono stati isolati ceppi di Pa dai polmoni di persone con FC a diversi stadi dell'infezione cronica (precoci e tardivi).



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Sono stati caratterizzati e quantificati i livelli di infiltrazione di diverse classi di cellule Th1/17 nel polmone di persone con e senza FC. È stata analizzata l'interazione di diversi ceppi clinici di Pa isolati dai polmoni di persone con FC con varie cellule del sistema immunitario, sia in termini di persistenza che di risposta infiammatoria, per individuare le molecole coinvolte nell'attivazione dei linfociti Th1/17.



Che cosa hanno ottenuto

I risultati mostrano l'arricchimento di un particolare tipo di linfociti Th1/17 nei polmoni FC con infezione cronica di Pa. Tra i ceppi di Pa analizzati, quelli isolati negli stadi tardivi della malattia sono maggiormente in grado di attivare i linfociti Th1/17 patogenici. Infine, sono stati identificati sia i geni selettivamente espressi dai ceppi clinici di Pa in grado di attivare le Th1/17 polmonari patogeniche, sia i geni selettivamente espressi da queste cellule nelle persone con FC.



Che cosa succederà ora

Grazie ai risultati ottenuti, sono stati individuati nuovi potenziali bersagli terapeutici che potrebbero essere usati per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche in grado di contrastare l'infiammazione patogena agendo sugli stimoli che la innescano, in un approccio di medicina di precisione nella FC.

Per saperne di più



Obiettivi

***Pseudomonas aeruginosa* e risposta immunitaria FC: nuove conoscenze per arrivare ad antinfiammatori più mirati che interrompano l'interazione quando diventa eccessiva**

Soprattutto negli stadi più avanzati della malattia FC l'infezione respiratoria da *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) è accompagnata da un'esagerata attivazione del sistema immunitario delle persone con FC, con infiammazione cronica progressiva, che finisce con il danneggiare fortemente il polmone. I farmaci antinfiammatori a oggi disponibili non sono in grado di distinguere la componente protettiva della risposta immunitaria da quella eccessiva patogena. Per affrontare il problema, è importante conoscere i meccanismi molecolari dell'interazione tra Pa e sistema immunitario dell'ospite. Tra le cellule che fanno parte del sistema immunitario ci sono i linfociti, un particolare tipo di globuli bianchi. Di recente è stata scoperta una nuova classe di linfociti T, chiamati Th1/17, che vengono attivati in maniera esagerata proprio da tipi (o ceppi) clinici di Pa isolati dopo anni di persistenza nei polmoni FC. L'obiettivo del progetto, in collaborazione con la Technical University of Denmark, è identificare i meccanismi molecolari che inducono la proliferazione dei linfociti Th1/17 da parte di Pa. Mediante l'uso di approcci immunologici funzionali e di tecniche avanzate di biologia molecolare, quali il sequenziamento massivo di RNA, saranno studiati i geni dei linfociti Th1/17 e i geni di Pa in grado di attivare questi globuli bianchi. La prospettiva è identificare nuovi bersagli terapeutici per arrivare a un farmaco antinfiammatorio più efficace perché più selettivo.



Risultati

Individuati alcuni meccanismi coinvolti nell'attivazione dei linfociti Th1/17 patogenici in fibrosi cistica e particolari molecole di *Pseudomonas aeruginosa* implicate in questi processi

Durante l'infezione polmonare, il batterio *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) va incontro a un processo evolutivo che determina una maggior capacità di persistere all'interno delle vie aeree, scatenando di conseguenza una continua e incontrollata attivazione del sistema immunitario delle persone con fibrosi cistica (FC). Questo fenomeno è di grande rilevanza poiché suggerisce che, negli stadi più avanzati della malattia, la causa principale del declino polmonare non sia la virulenza del batterio, ma piuttosto l'eccessiva attivazione del sistema immunitario. Un grosso passo avanti in questo contesto è stata l'identificazione di una nuova classe di linfociti T (definiti Th1/17) in grado di produrre molecole pro-infiammatorie (IFN- γ e IL-17), i cui livelli risultano fortemente arricchiti nelle persone con FC, correlando con la severità della malattia e suggerendone quindi un probabile ruolo patogenico. In questo progetto è stato studiato il ruolo dei linfociti Th1/17 nella FC e i meccanismi immunologici che portano alla loro attivazione durante le infezioni croniche polmonari di Pa. I risultati hanno dimostrato l'arricchimento selettivo di specifici linfociti Th1/17 nei polmoni FC con infezione cronica di Pa rispetto a persone senza FC. Inoltre, l'analisi dell'interazione tra ceppi clinici di Pa, isolati dai polmoni FC a diversi stadi dell'infezione cronica, e il sistema immunitario ha dimostrato una maggior capacità dei ceppi clinici di Pa isolati negli stadi tardivi della malattia di innescare il processo di attivazione dei linfociti Th1/17 patogenici. Infine, mediante approcci immunologici funzionali e tecniche avanzate di biologia molecolare quali il sequenziamento massivo di RNA, sono stati identificati sia i geni selettivamente espressi dai ceppi

Per saperne di più



clinici di Pa in grado di attivare le Th1/17 polmonari patogeniche, sia i geni selettivamente espressi da queste cellule nelle persone con FC. Grazie ai risultati ottenuti, sono stati individuati nuovi potenziali bersagli terapeutici che, mediante ulteriori studi atti alla loro validazione funzionale, porteranno allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche in grado di contrastare l'infiammazione patogenica agendo sugli stimoli che la innescano, in un approccio di medicina di precisione nella FC.

Abstract presentati a congressi scientifici



- ***Dissecting the interaction mechanisms between human dendritic cells (DCs) and Pseudomonas aeruginosa clinical variants in the pathogenesis of cystic fibrosis (CF)***
Cortona Prokaryotes 2022
- ***Counteracting inflammation triggered by P. aeruginosa-activated lung-infiltrating Th1/17 cells: a novel approach for precision medicine in cystic fibrosis***
45th European Cystic Fibrosis Conference Rotterdam. 8-11 June 2022

Rendiconto economico



AREA 4

Terapie dell'infiammazione polmonare

Progetto FFC#18/2020

Combattere l'infiammazione cronica polmonare scatenata dalle cellule Th1/17 patogeniche attivate da *P. aeruginosa*: un nuovo approccio di medicina di precisione in fibrosi cistica



Responsabile:

Moira Paroni

(Università degli studi di Milano, Dipartimento di Bioscienze)



Periodo:

01/09/2020-31/08/2022



Grant assegnato:

€ 85.000



Usato per:

- Materiale di consumo

€ 83.093,75

- Spese viaggio/convegni

€ 1.476,29

€ 84.570,04



Saldo (usato per altri progetti):

€ 429,96