



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

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#19/2019

**Il galio come agente antibatterico in fibrosi cistica:
studi su modelli animali per il trasferimento di nuove
formulazioni inalabili in clinica**



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Paolo Visca
(Unità Microbiologia Dip. di Scienze,
Università Roma Tre, Roma)



Partner: Raffaella Sorrentino

(Dip. di Farmacia, Università di Napoli
Federico II)



Ricercatori coinvolti: 14



Qual è la durata dello studio: 2 anni

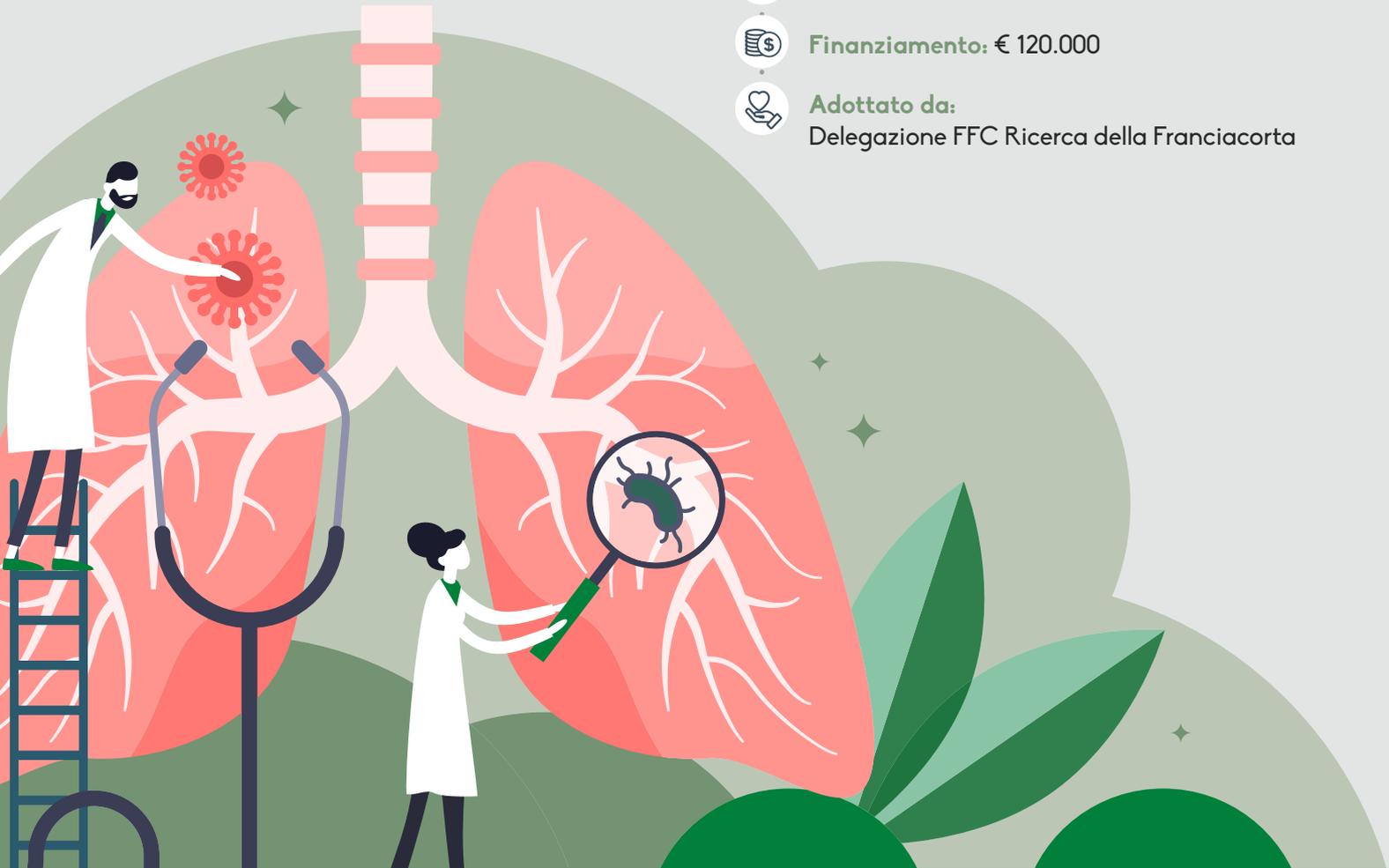


Finanziamento: € 120.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca della Franciacorta





Perché è importante

Le persone con fibrosi cistica (FC) incorrono in frequenti infezioni polmonari causate principalmente da ceppi (cioè tipi di batteri) di *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) multi-resistenti agli antibiotici. Il fallimento terapeutico nel trattamento di tali infezioni ha evidenziato la forte necessità di sviluppare composti antibatterici alternativi efficaci.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Una strategia potenzialmente efficace per combattere le infezioni batteriche consiste nel privare i batteri di nutrienti essenziali, come per esempio il ferro, prevenendone così la crescita. Le ricerche condotte in precedenza dai ricercatori e altri gruppi hanno dimostrato che il gallio, Ga(III), inibisce la crescita di *Pseudomonas aeruginosa* perturbando il metabolismo batterico del ferro. Studi clinici condotti in persone con FC con infezione cronica da Pa hanno dimostrato che la somministrazione intravenosa di Ga(III) risulta efficace e non determina l'insorgenza di effetti collaterali.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Sono state sviluppate formulazioni innovative di Ga(III) che possono essere somministrate per via inalatoria, al fine di prolungare la presenza del farmaco nel polmone e ridurre gli effetti collaterali sistemici. Sono stati condotti test *in vitro* su una collezione rappresentativa di 50 ceppi di Pa isolati da persone con FC e test *in vivo* su un modello di infezione nel topo. È stato valutato anche l'effetto antinfiammatorio di Ga(III) *in vitro* su globuli bianchi umani.



Che cosa hanno ottenuto

Le formulazioni inalabili di Ga(III) prodotte hanno mostrato una buona attività antibatterica *in vitro*. Inoltre, tali formulazioni sono in grado di aumentare la risposta immunitaria dell'ospite incrementando (fino a raddoppiare) la fagocitosi di Pa da parte dei globuli bianchi isolati da persone con FC. *In vivo* sul topo, le formulazioni inalabili di Ga(III) si sono mostrate in grado di curare l'infezione causata da Pa; la somministrazione direttamente nel polmone ha dimostrato una più duratura presenza del Ga(III) nel polmone rispetto alla somministrazione per via endovenosa, in assenza di effetti avversi locali o sistemici.



Che cosa succederà ora

I risultati ottenuti grazie a questo studio preclinico rafforzano l'aspettativa di un futuro impiego delle formulazioni inalabili di Ga(III) nel trattamento dell'infezione polmonare causata da *Pseudomonas aeruginosa* nelle persone con FC.

Per saperne di più



Obiettivi

Valutare l'efficacia e la sicurezza del gallio veicolato in nanoparticelle e somministrato per via aerosolica nel trattamento dell'infezione respiratoria da *Pseudomonas aeruginosa*. Studi *in vitro* e *in vivo* su modello animale

Lo ione ferro è indispensabile per la vita di *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) e in ricerche precedenti è stato dimostrato che il gallio (Ga^{3+}) inibisce Pa agendo come ferro-mimetico. Recenti studi clinici in fase molto iniziale (trial di fase 1 INCT 010935211 e di fase 2 INCT 023548591) hanno usato il gallio per via endovenosa in persone con FC con infezione cronica da Pa, riportando dati positivi quanto a sicurezza e tollerabilità. Il presente progetto è finalizzato a dimostrare l'efficacia del gallio somministrato per via aerosolica. Questa via di somministrazione ha il vantaggio di aumentare la concentrazione del composto nel polmone e minimizzarne gli effetti generali. Inoltre, il gallio verrà veicolato attraverso nanoparticelle favorevoli la penetrazione nel muco bronchiale FC. Il progetto prevede una prima fase di studi *in vitro* per valutare l'efficacia antibatterica del composto su una collezione rappresentativa di ceppi (cioè tipi di batteri) di Pa isolati da persone con FC e l'effetto antinfiammatorio su globuli bianchi umani. In base ai risultati della fase *in vitro* sarà scelta la formulazione ottimale e realizzata la seconda fase che prevede la somministrazione del composto per via intratracheale e nasale a topi con infezione polmonare da Pa. I ricercatori intendono porre le basi per una futura applicazione clinica delle formulazioni inalabili di gallio per il trattamento dell'infezione polmonare da Pa in persone FC; l'attuale progetto rappresenta lo sviluppo dei precedenti [FFC#21/2015](#) e [FFC#18/2017](#).



Risultati

Le formulazioni inalabili di Ga(III) sono in grado di inibire la crescita di *Pseudomonas aeruginosa* *in vivo* e *in vitro* e di aumentare *in vitro* la risposta immunitaria dell'ospite

Le persone con fibrosi cistica (FC) incorrono in frequenti infezioni polmonari causate principalmente da ceppi (cioè tipi di batteri) di *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) multi-resistenti agli antibiotici. Il fallimento terapeutico nel trattamento di tali infezioni ha evidenziato la forte necessità di sviluppare composti antibatterici alternativi efficaci. Una strategia potenzialmente efficace per combattere le infezioni batteriche consiste nel privare i batteri di nutrienti essenziali, come per esempio il ferro, prevenendone così la crescita. Le ricerche condotte in precedenza dai ricercatori e altri gruppi hanno dimostrato che il gallio, Ga(III), inibisce la crescita di Pa perturbando il metabolismo batterico del ferro. Studi clinici condotti in persone con FC con infezione cronica da Pa hanno dimostrato che la somministrazione intravenosa di Ga(III) risulta efficace e non determina l'insorgenza di effetti collaterali.

In questo progetto di ricerca sono state sviluppate formulazioni innovative di Ga(III) che possono essere somministrate per via inalatoria, al fine di prolungare la presenza del farmaco nel polmone e ridurre gli effetti collaterali sistemici.

Le formulazioni inalabili di Ga(III) prodotte hanno mostrato una buona attività antibatterica *in vitro* nei confronti di una collezione rappresentativa di 50 isolati clinici di Pa. Inoltre, tali formulazioni sono in grado di aumentare la risposta immunitaria dell'ospite incrementando (fino a raddoppiare) la fagocitosi di Pa da parte di macrofagi isolati da persone con FC. Di particolare rilievo sono stati i risultati ottenuti *in vivo* su un modello di infezione nel topo dove le formulazioni inalabili di Ga(III) si sono mostrate in grado di curare l'infezione causata da

Per saperne di più



Pa. In questo modello, la somministrazione di Ga(III) direttamente nel polmone ha dimostrato una più duratura presenza del Ga(III) nel polmone rispetto alla somministrazione per via endovenosa, in assenza di effetti avversi locali o sistemici. I risultati ottenuti grazie a questo studio preclinico rafforzano l'aspettativa di un futuro impiego delle formulazioni inalabili di Ga(III) nel trattamento dell'infezione polmonare causata da Pa nelle persone con FC.

Pubblicazioni



Boosting lung accumulation of gallium with inhalable nano-embedded microparticles for the treatment of bacterial pneumonia

International Journal of Pharmaceutics, 2022



International Journal of Pharmaceutics

Volume 629, 15 December 2022, 122400



Boosting lung accumulation of gallium with inhalable nano-embedded microparticles for the treatment of bacterial pneumonia

Gabriella Costabile,^{a,1} Emma Mitidieri,^{a,1} Daniela Visaggio,^{b,c} Romina Provenzano,^a,
Agnese Miro,^a Fabiana Quaglia,^a Ivana d'Angelo,^d Emanuela Frangipani,^a,
Raffaella Sorrentino,^f Paolo Visca,^{b,c} Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca,^{a,2},
Francesca Ungaro,^{a,2}

^a Department of Pharmacy, School of Medicine, University of Napoli Federico II, Napoli, Italy

^b Department of Science, University Roma Tre, Rome, Italy

^c Fondazione Santa Lucia IRCCS, Rome, Italy

^d Di.S.T.A.Bi.F., University of Campania Luigi Vanvitelli, 81100, Caserta, Italy

^e Department of Biomolecular Sciences, University of Urbino Carlo Bo, Urbino, Italy

^f Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, School of Medicine, University of Napoli Federico II, Napoli, Italy

Received 21 September 2022, Revised 7 November 2022, Accepted 9 November 2022, Available online 13 November 2022, Version of Record 23 November 2022.

Acknowledgements

This work was supported by the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation (projects FFC#21/2015 adopted by Delegazione FFC del Lago di Garda with Gruppi di Sostegno di Chivasso, di Arezzo e dell'Isola Bergamasca, FFC#18/2017 adopted by Delegazione FFC di Torino and FFC# 19/2019 adopted by Delegazione FFC della Franciacorta)....

Publicazioni



Intra-tracheal administration increases gallium availability in lung: implications for antibacterial chemotherapy

Pharmacological Research, 2021



Pharmacological Research

Volume 170, August 2021, 105698



Intra-tracheal administration increases gallium availability in lung: implications for antibacterial chemotherapy ☆

Emma Mitidieri^{a 1}, Daniela Visaggio^{b 1}, Emanuela Frangipani^c, Carlotta Turnaturi^a,
Domenico Vanacore^a, Romina Provenzano^a, Gabriella Costabile^d, Raffaella Sorrentino^e  ,
Francesca Ungaro^a, Paolo Visca^{b 2}, Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca^{a 2}

^a Department of Pharmacy, School of Medicine and Surgery, University of Napoli Federico II, Napoli, Italy

^b Department of Science, Roma Tre University, Rome, Italy

^c Department of Biomolecular Sciences, University of Urbino Carlo Bo, Urbino, Italy

^d Laboratory of Nanotechnology for Precision Medicine, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, 16163 Genoa, Italy

^e Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, School of Medicine, University of Naples Federico II, Italy

Received 25 March 2021, Revised 11 May 2021, Accepted 26 May 2021, Available online 28 May 2021, Version of Record 3 June 2021.

Acknowledgment

This work was supported by grants from the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation (grants FFC#21/2015, FFC#18/2017 and FFC#19/2019)....

Pubblicazioni



Variable Susceptibility to Gallium Compounds of Major Cystic Fibrosis Pathogens
ACS Infectious Diseases, 2022

ACS | Infectious
Diseases



pubs.acs.org/journal/aidcbc

Letter

Variable Susceptibility to Gallium Compounds of Major Cystic Fibrosis Pathogens

Daniela Visaggio,* Emanuela Frangipani, Sarah Hijazi, Mattia Pirolo, Livia Leoni, Giordano Rampioni, Francesco Imperi, Lawrence Bernstein, Raffaella Sorrentino, Francesca Ungaro, and Paolo Visca*



Cite This: *ACS Infect. Dis.* 2022, 8, 78–85



Read Online

Funding

This work was supported by grants from the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation (grants FFC#21/2015, FFC#18/2017 and FFC#19/2019).

Rendiconto economico



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#19/2019

Il gallo come agente antibatterico in fibrosi cistica: studi su modelli animali per il trasferimento di nuove formulazioni inalabili in clinica



Responsabile:

Paolo Visca

(Unità Microbiologia Dip. di Scienze, Università Roma Tre, Roma)



Periodo:

01/09/2019-31/08/2021



Grant assegnato:

€ 120.000



Usato per:

- Materiale di consumo

€ 80.638,61

- Spese viaggio/convegni

€ 3.115,18

- Borse di studio

€ 36.000,00

€ 119.753,79



Saldo (usato per altri progetti):

€ 246,21