



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

AREA 5

Ricerca clinica ed epidemiologica



Progetto FFC#23/2020

Identificazione di nuovi marcatori biologici per la  
progressione della malattia polmonare indotta da  
*Mycobacterium abscessus* in fibrosi cistica



**Chi ha condotto la ricerca:**

Responsabile: **Nicola Ivan Lorè**  
(Università Vita-Salute, Ospedale San  
Raffaele, Div. di Immunologia, Trapianti e  
Malattie Infettive, Milano)



**Ricercatori coinvolti:** 6



**Qual è la durata dello studio:** 2 anni



**Finanziamento:** € 88.000



**Adottato da:**

Delegazione FFC Ricerca di Milano,  
Delegazione FFC Ricerca di Olbia





## Perché è importante

La presenza polmonare di Micobatteri Non Tubercolari (MNT) è frequente, in particolare nella popolazione degli adulti con fibrosi cistica (FC), e con esito clinico molto eterogeneo, con o senza danno da malattia polmonare. Non è facile prevedere il decorso clinico dell'infezione: è importante identificare alcune caratteristiche biologiche (detti marcatori), sia del micobatterio che della risposta immunitaria delle persone con FC, per orientare la diagnosi e definire in modo dettagliato le diverse fasi della malattia polmonare.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Si è preso in considerazione un particolare tipo di MNT, il *Mycobacterium abscessus complex* (MAC), isolato da persone con FC con o senza malattia polmonare. Inoltre sono stati raccolti campioni biologici da pazienti colonizzati o meno da MAC e a rischio o meno di malattia polmonare.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

I vari tipi (detti anche ceppi) di *M. abscessus* isolati dalle persone con FC sono stati caratterizzati e il loro DNA analizzato (sequenziato). Inoltre, è stata valutata la loro virulenza *in vitro* usando un modello cellulare epiteliale FC. Infine è stato avviato uno studio sull'RNA dei monociti, un tipo di globuli bianchi particolarmente implicati nella risposta difensiva contro i MNT, provenienti dai campioni biologici dei pazienti. L'RNA è stato valutato tramite la tecnica del sequenziamento di singole cellule, un tipo di analisi che consente di valutare l'espressione genica in singole cellule e quindi può fornire una panoramica dettagliata dello stato della cellula.



## Che cosa hanno ottenuto

Si è osservato che ceppi di *M. abscessus* con caratteristiche diverse possono mostrare una diversa virulenza con maggiore o minore rilascio di molecole pro-infiammatorie. Per quanto riguarda l'analisi sui monociti, grazie a uno studio preliminare sull'RNA sono stati identificati nuovi candidati biomarcatori associati all'evoluzione del rischio di sviluppo della patologia polmonare da MAC.



## Che cosa succederà ora

I risultati ottenuti potrebbero permettere di definire meglio le diverse fasi della malattia polmonare durante le infezioni da MAC, con un potenziale approccio traslazionale nei processi decisionali associati all'infezione da MNT.

Gli studi continueranno nel progetto [FFC#7/2022](#).

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### **Nuove indagini per diagnosticare precocemente l'infezione da Micobatteri Non Tubercolari, importante complicanza polmonare della fibrosi cistica.**

La presenza polmonare di Micobatteri Non Tubercolari (MNT) è frequente, in particolare nella popolazione degli adulti con FC, ma il loro isolamento non sempre è facile nelle colture batteriche eseguite routinariamente. In alcuni soggetti, infatti, i MNT danno malattia polmonare, in altri no. Non è facile prevederlo e sarebbe importante identificare alcune caratteristiche biologiche (marcatori), sia del micobatterio che della risposta immunitaria del paziente con FC, che orientino la diagnosi. Per scoprire questi marcatori i ricercatori di questo progetto faranno ricorso alle nuove tecniche di Omica (analisi che consentono la produzione di informazioni su diverse variabili biologiche, in numero molto elevato e nello stesso intervallo di tempo) e in particolare alla tecnologia chiamata *Sequenziamento dell'RNA di singole cellule*. Queste molecole di RNA sono i precursori della sintesi di tutte le proteine e tra queste proteine (del micobatterio o dell'ospite) potrebbero esserci i marcatori cercati. Sul versante dei micobatteri verranno studiati gli RNA del più comune di essi, il *Mycobacterium abscessus complex* (MAC). Sul versante della risposta dell'ospite, saranno studiati gli RNA dei monociti, un tipo di globuli bianchi molto implicati nella risposta difensiva contro i MNT.

L'obiettivo finale è migliorare la diagnosi di questa importante complicanza polmonare nella fibrosi cistica.



### Risultati

#### **Caratterizzati alcuni tipi di *Mycobacterium abscessus* provenienti da persone con FC e individuati biomarcatori della risposta dell'ospite all'infezione**

Con l'obiettivo di orientare la diagnosi e definire in modo dettagliato le diverse fasi della malattia polmonare in persone con FC e infezioni da MNT, sono stati seguiti due approcci: i) definire marcatori batterici e quindi valutare la virulenza dei ceppi di *M. abscessus* isolati a diversi stadi della malattia polmonare e ii) identificare marcatori dell'ospite (per esempio, cellule infiammatorie) attraverso l'uso di nuove tecniche di omica (analisi dell'RNA di singole cellule, che consente la produzione di informazioni su diverse variabili biologiche, in numero molto elevato e nello stesso intervallo di tempo) e in particolare grazie alla tecnologia chiamata *sequenziamento dell'RNA di singole cellule*. Sul versante dei micobatteri è stato osservato che ceppi di *M. abscessus* con caratteristiche fenotipiche diverse possono mostrare una diversa virulenza. Sul versante della risposta dell'ospite sono stati condotti studi preliminari sugli RNA dei monociti, un tipo di globuli bianchi molto implicati nella risposta difensiva contro i NTM. Nel complesso questo progetto ha consentito di collezionare nuovi potenziali marcatori che verranno validati su un numero maggiore di soggetti nel progetto FFC#7/2022.

Lo scopo finale è quello di validare nuovi biomarcatori, per fornire nuove "evidenze di valutazione" che supportino in futuro una migliore diagnosi della malattia polmonare in FC.

## Pubblicazioni



**The aminoglycoside modifying enzyme *Eis2* represents a new potential *in vivo* target for reducing antimicrobial drug resistance in *Mycobacterium abscessus* complex**

European Respiratory Journal, 2022



**EUROPEAN RESPIRATORY *journal***

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

search

[Advanced Search](#)

[Home](#)

[Current issue](#)

[ERJ Early View](#)

[Past issues](#)

[ERS Guidelines](#)

[Authors/reviewers](#)

[Alerts](#)

[Subscriptions](#)



The aminoglycoside-modifying enzyme *Eis2* represents a new potential *in vivo* target for reducing antimicrobial drug resistance in *Mycobacterium abscessus* complex

Nicola Ivan Lorè, Fabio Saliu, Andrea Spitaleri, Daniel Schäfle, Francesca Nicola, Daniela Maria Cirillo, Peter Sander  
European Respiratory Journal 2022 60: 2201541; DOI: 10.1183/13993003.01541-2022

## Abstract presentati a congressi scientifici



- ***Unravelling the pathogenicity of Mycobacterium abscessus clinical isolates in CF pulmonary epithelial cell and mouse models of respiratory infection***  
NACFC 2022 Annual North American Cystic Fibrosis Conference, 3-5 Nov, 2022, Philadelphia, US
- ***Unravelling the pathogenicity of Mycobacterium abscessus clinical isolates in CF pulmonary epithelial cell and mouse models of respiratory infection***  
42nd Annual Meeting of the European Society of Mycobacteriology, 26-29 June 2022, Bologna, Italy
- ***Unravelling the pathogenicity of Mycobacterium abscessus clinical isolates in CF pulmonary epithelial cell and mouse models of respiratory infection***  
Colorado Mycobacteria Conference 2022: Focus on Nontuberculous Mycobacteria - May 31 – June 3, 2022, Fort Collins, Colorado US

## Rendiconto economico



### AREA 5

#### Ricerca clinica ed epidemiologica

##### Progetto FFC#23/2023

### Identificazione di nuovi marcatori biologici per la progressione della malattia polmonare indotta da *Mycobacterium abscessus* in fibrosi cistica



**Responsabile:**

**Nicola Ivan Lorè**

(Università Vita-Salute, Ospedale San Raffaele, Div. di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive)



**Periodo:**

01/09/2020-31/08/2022



**Grant assegnato:**

€ 88.000



**Usato per:**

- Materiale di consumo € 62.947,44
- Spese viaggio/convegni € 2.419,24
- Borse di studio € 9.000,00
- Servizi scientifici € 11.621,92
- Consulenze scientifiche € 2.002,00

€ 87.990,60



**Saldo (usato per altri progetti):**

€ 9,40