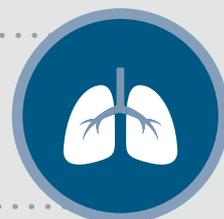




Fondazione per la Ricerca  
sulla Fibrosi Cistica - ETS  
fibrosicisticaricerca.it

AREA 4

## Terapie dell'infiammazione polmonare



### Progetto FFC #12/2022

Valutazione delle interazioni tra i batteriofagi e il sistema immunitario dell'ospite in modelli di fibrosi cistica: un passo verso l'applicazione della terapia fagica



#### Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Anna Silvia Pistocchi**  
(Dipartimento di Biotecnologie Mediche  
e Medicina Traslazionale - Biometra,  
Università degli Studi di Milano)



Ricercatori coinvolti: 6



Qual è la durata dello studio: 2 anni



Finanziamento: € 59.400



#### Adottato da:

Associazione Trentina Fibrosi Cistica ODV  
"In ricordo del Professor Gianni Mastella"





## Perché è importante

La terapia basata sui batteriofagi (o fagi), virus che attaccano specificamente i batteri, è una possibilità terapeutica per trattare infezioni anche di batteri multiresistenti. Le persone con fibrosi cistica (FC) sono spesso soggette a infezioni croniche, e la terapia fagica potrebbe essere un'utile opzione per eliminarle. Tuttavia, sebbene sia assodato che i fagi siano potenti agenti antimicrobici, si sa ancora poco della loro interazione con il sistema immunitario umano. Questo progetto si è proposto di indagare questo aspetto.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

I ricercatori hanno indagato l'interazione di un fago nominato DEV con il sistema immunitario dell'ospite usando diversi approcci: cellule epiteliali bronchiali con mutazione CFTR-F508del, macrofagi (cellule coinvolte nella risposta immunitaria) normali e in cui l'attività di CFTR era stata inibita, e pesce zebra (zebrafish) normali e con perdita di funzione di CFTR.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

I diversi modelli cellulari umani, sia normali che mutati che inibiti, sono stati trattati con il fago DEV per misurare i livelli delle principali citochine, proteine che si comportano come indicatori dello stato infiammatorio. In seguito al trattamento con DEV, sia le cellule epiteliali bronchiali che i macrofagi umani hanno presentato una riduzione dei livelli di citochine. Questo dato è confermato anche in zebrafish, dove è stata anche dimostrata una interazione specifica di DEV con i macrofagi tissutali che, a loro volta, riducono il reclutamento di cellule pro-infiammatorie.



## Che cosa hanno ottenuto

I ricercatori hanno dimostrato che il fago DEV non ha azione infiammatoria ma, al contrario, presenta un'azione antinfiammatoria. Inoltre, in zebrafish, hanno dimostrato che il fago DEV agisce modulando l'attività antinfiammatoria tramite i macrofagi tessuto-specifici, che sono molto importanti anche nel contesto dell'infiammazione polmonare in FC.



## Che cosa succederà ora

Dai dati raccolti, la terapia fagica può essere considerata sicura verso il sistema immunitario del paziente. Questo aspetto risulta molto importante per l'eventuale approvazione di questo approccio per uso umano e in un contesto fibrosi cistica, dove il livello di infiammazione è sempre elevato.

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### **Approfondire l'attività antibatterica dei batteriofagi in fibrosi cistica per comprendere i meccanismi antinfiammatori e di attivazione del sistema immunitario**

Il progetto prosegue gli studi iniziati con FFC#16/2016, FFC#22/2017 e FFC#23/2019 sull'uso dei batteriofagi (o fagi) per combattere le infezioni batteriche in alternativa ai trattamenti antibiotici. La terapia fagica ha acquisito crescente interesse negli ultimi anni a causa della diffusione di infezioni batteriche multiresistenti. La terapia fagica si è già dimostrata efficace in agricoltura e veterinaria e nei Paesi dell'Est europeo viene comunemente usata anche nell'uomo per il trattamento di infezioni batteriche. Negli ultimi decenni anche nel mondo occidentale sono stati condotti alcuni studi clinici e trattamenti compassionevoli nell'uomo che, accanto ai promettenti risultati, hanno richiamato l'attenzione su alcune questioni legate all'uso dei batteriofagi nei trattamenti terapeutici umani. Il gruppo di ricerca di questo progetto ha precedentemente sviluppato una miscela di quattro batteriofagi, chiamata CK4, in grado di trattare le infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* nel pesce zebra (zebrafish), usato come modello sperimentale di fibrosi cistica (FC). I ricercatori hanno inoltre dimostrato che i batteriofagi generano un'azione antinfiammatoria sia in zebrafish sia in cellule umane FC con mutazione F508del a carico di CFTR. Questo progetto si propone di approfondire alcuni meccanismi della terapia fagica, tra cui la localizzazione dei fagi dopo il trattamento dei modelli sperimentali, come viene attivata la cascata antinfiammatoria nei modelli sperimentali e come avviene la modulazione del sistema immunitario dell'ospite.



### Risultati

#### **Il batteriofago DEV ha effetti antinfiammatori e, in zebrafish, agisce sui macrofagi modulandone l'attività**

Le persone con fibrosi cistica (FC) sono spesso soggette a infezioni croniche da parte di batteri resistenti agli antibiotici; la terapia basata sui batteriofagi (o fagi), virus che attaccano specificamente i batteri, permette di trattare infezioni anche di batteri multiresistenti e potrebbe costituire quindi un'utile opzione per eliminarle. Tuttavia, sebbene sia assodato che i fagi siano potenti agenti antimicrobici, si sa ancora poco della loro interazione con il sistema immunitario umano, e questo progetto si è proposto di indagare questo aspetto.

I ricercatori hanno indagato l'interazione del fago DEV con il sistema immunitario dell'ospite usando diversi approcci e modelli, quali cellule epiteliali bronchiali (CuFi) con mutazione CFTR-F508del, macrofagi (cellule coinvolte nella risposta immunitaria) normali e con CFTR inibita.

I diversi modelli cellulari umani, sia normali che mutati/inibiti, per CFTR sono stati trattati con il fago DEV per misurare i livelli delle principali citochine, proteine che si comportano come indicatori dello stato infiammatorio. In seguito al trattamento con DEV, sia le cellule epiteliali bronchiali che i macrofagi umani hanno presentato una riduzione dei livelli di citochine.

I ricercatori hanno dimostrato che il fago DEV non ha azione infiammatoria ma, al contrario, presenta un'azione anti-infiammatoria.

Questo dato è confermato in pesce zebra (zebrafish) normale e con perdita di funzione di CFTR, dove è stata anche dimostrata una interazione specifica di DEV con i macrofagi tissutali che, a loro volta, riducono il reclutamento di cellule pro-infiammatorie. Inoltre, in zebrafish, i ricercatori



hanno dimostrato come il fago DEV agisce modulando l'attività anti-infiammatoria tramite i macrofagi tessuto specifici che sono molto importanti anche nel contesto dell'infiammazione polmonare in FC.

Dai dati raccolti, la terapia fagica può essere considerata sicura verso il sistema immunitario del paziente. Questo aspetto risulta molto importante per l'eventuale approvazione di questo approccio per uso umano e in un contesto fibrosi cistica, dove il livello di infiammazione è sempre elevato.

## Publicazioni



### Anti-inflammatory activity of *Pseudomonas aeruginosa* DEV phage in cystic fibrosis models

Journal of Cystic Fibrosis, 2025

Journal of  
Cystic Fibrosis

Articles Publish Topics About Contact

ORIGINAL ARTICLE · Articles in Press, March 07, 2025

## Anti-inflammatory activity of *Pseudomonas aeruginosa* DEV phage in cystic fibrosis models

Marco Cafora<sup>a</sup> · Dorina Dobi<sup>a</sup> · Janahunnatha Nesson George William<sup>a</sup> · Francesca Forti<sup>b</sup> · Laura Belleri<sup>a</sup> · Nicoletta Loberto<sup>a</sup> · Rosaria Bossi<sup>a</sup> · Sabrina Carbone<sup>a</sup> · Massimo Locati<sup>a,c</sup> · Massimo Aureli<sup>a</sup> · Federica Briani<sup>b</sup> · Anna Pistocchi<sup>a</sup>   Show less

Affiliations & Notes  Article Info 

 Get Access

 Cite

 Share

 Set Alert

 Get Rights

 Reprints

### » Highlights

Show Outline

- DEV administration elicits anti-inflammatory effects.
- DEV anti-inflammatory activity is similar in CuFi-1 cells and human macrophages.
- DEV interacts with tissue-resident macrophages and reduces neutrophil recruitment.
- DEV immune-modulation is exerted by the gp77 protein.

### Abstract

Cystic fibrosis is caused by biallelic mutations in the gene encoding the CFTR conductor channel. The recent approval of the Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) therapy has marked a milestone in the management of this disease, alleviating respiratory and digestive symptoms. However, this treatment has no impact on the increased susceptibility to bacterial infections. In this scenario, phage therapy, viruses capable of selectively targeting and killing bacteria, is an emerging option. In the exploration of phages as therapeutic agents, a crucial consideration is their interaction with host cells, especially the immune system. In a previous study, we established the anti-inflammatory effect of four selected phages using the *cftr* loss-of-function (LoF) zebrafish embryos. In this study, we dissected the interactions of one of them, i.e. the phage DEV, with two cell types crucial in the context of cystic fibrosis: bronchial epithelial cells carrying biallelic CFTR F508del mutation (CuFi-1) and macrophages chemically CFTR inhibited. DEV administration to both human cell types showed anti-inflammatory effects by decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines. We further demonstrated that, when in contact with CuFi-1 cells, DEV is internalized and degraded

## Abstract presentati a congressi



- **CFTR Loss-of-function zebrafish model**  
Oral presentation, North American Cystic Fibrosis Conference, Boston (USA),  
25 September 2024
- **Investigating the Therapeutic Potential of Phages as Antibacterials and Immunomodulators in a Zebrafish Model of Cystic Fibrosis**  
ECFS 2024 Malta. Poster and flash poster presentation, 19th ECFS basic science  
conference, La Valletta, Malta, 20-23 March 2024

## Rendiconto economico



### AREA 4

#### Terapie dell'infiammazione polmonare

##### Progetto FFC #12/2022

### Valutazione delle interazioni tra i batteriofagi e il sistema immunitario dell'ospite in modelli di fibrosi cistica: un passo verso l'applicazione della terapia fagica



**Responsabile:**

**Anna Silvia Pistocchi**

(Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale - Biometra, Università degli Studi di Milano)



**Periodo:**

01/09/22 - 31/12/24



**Grant assegnato:**

€ 59.400,0



**Usato per:**

-Materiale di consumo	€ 34.916,03
-Spese viaggio/convegni	€ 2.448,60
-Borse di studio	€ 9.959,00
-Servizi scientifici	€ 4.636,00
-Spedizioni	€ 2.735,46
-Equipment	€ 4.185,00
-Pubblicazioni	€ 180,00

€ 59.060,1



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

€ 339,9