



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

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#12/2023

Rieducare il sistema immunitario dell'ospite a neutralizzare l'infezione da *Mycobacterium abscessus*



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Edoardo Scarpa**
(Dipartimento di Scienze Farmaceutiche,
Università degli Studi di Milano)



Partner: **Daniela Maria Cirillo**

(Unità Patogeni Batterici Emergenti,
Istituto Scientifico San Raffaele, Milano)



Ricercatori coinvolti: 5



Qual è la durata dello studio: 2 anni

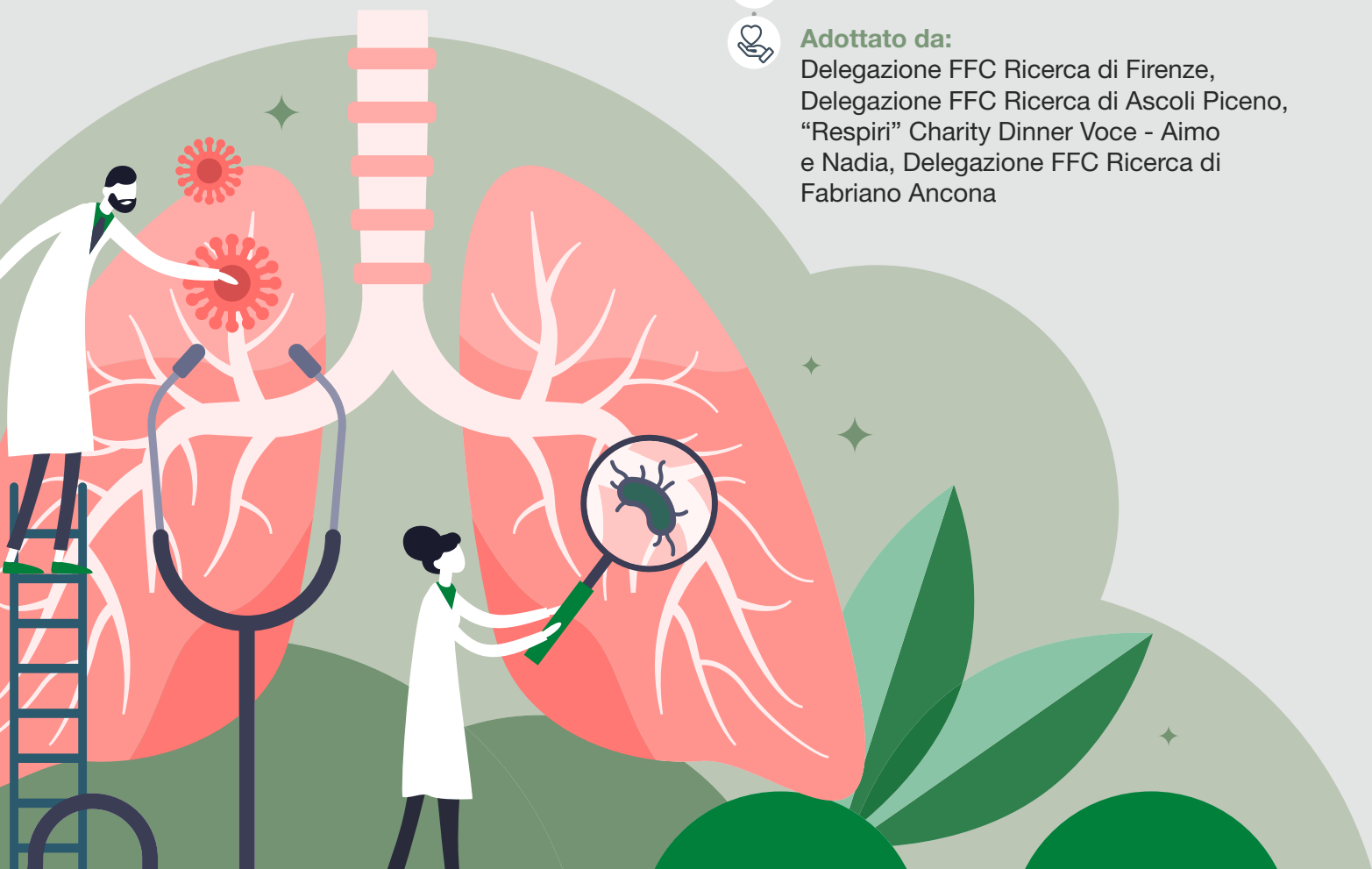


Finanziamento: € 136.500



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Firenze,
Delegazione FFC Ricerca di Ascoli Piceno,
"Respiri" Charity Dinner Voce - Aimò
e Nadia, Delegazione FFC Ricerca di
Fabriano Ancona





Perché è importante

Le infezioni causate da *Mycobacterium abscessus* (Mab) sono tra le più complesse e difficili da eliminare, soprattutto per le persone con fibrosi cistica, per via della capacità innata di Mab di resistere a molti dei farmaci usati. Ciò riduce infatti l'efficacia delle terapie comunemente usate e rende il trattamento dell'infezione lungo e debilitante.

Questo progetto si propone di trovare nuovi approcci per eliminare Mab, promuovendo le capacità antimicrobiche del sistema immunitario umano, in particolare dei macrofagi, cellule presenti nei polmoni che riconoscono i patogeni e ne coordinano l'eliminazione.



Che cosa hanno usato i ricercatori

I ricercatori hanno usato un modello cellulare simile ai macrofagi alveolari, principale bersaglio del batterio.

È stato usato l'epifarmaco Panobinostat per ridurre i macrofagi alveolari a contenere ed eliminare l'infezione da Mab.

Per osservare i cambiamenti fisici all'interno delle singole cellule è stata usata la microscopia ad alta risoluzione. Inoltre sono stati analizzati le proteine e i geni attivi o disattivi per capire come reagiscono quando c'è un'infezione.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

I macrofagi alveolari sono stati infettati con Mab e poi trattati con concentrazioni non tossiche del Panobinostat.

Sono state effettuate diverse analisi per definire come il Panobinostat riducesse le cellule immunitarie e per verificare se insorgevano effetti tossici.

Infine, è stata valutata l'efficacia del trattamento nel ridurre la percentuale di infezione.



Che cosa hanno ottenuto

Si è osservato che il Panobinostat può ridurre i macrofagi, permettendo loro di resistere meglio al batterio. In particolare, i ricercatori hanno scoperto che il composto riduce nei macrofagi infettati l'accumulo di lipidi, macromolecole essenziali per la crescita intracellulare del batterio: questo ridotto accumulo intracellulare riduce la capacità replicativa di Mab e quindi il proseguire e il diffondersi dell'infezione.



Che cosa succederà ora

Il prossimo passo sarà validare l'efficacia del Panobinostat in un modello animale, per confermare che questo effetto antimicrobico avvenga anche in un organismo complesso.

L'obiettivo finale è sviluppare una terapia innovativa che sfrutti la capacità innata dei macrofagi di difendere l'organismo dalle infezioni.

Per saperne di più



Obiettivi

Usare particolari farmaci, chiamati epifarmaci, già usati nell'uomo per stimolare i macrofagi presenti nei polmoni ad agire in maniera efficace contro *Mycobacterium abscessus*

L'ambiente polmonare delle persone con fibrosi cistica (FC) è caratterizzato da un'inflammatione eccessiva e dall'incapacità di risolvere le infezioni batteriche, che possono portare a un aumento delle complicanze e infine alla mortalità.

I macrofagi alveolari sono cellule immunitarie residenti nei polmoni, il cui compito è rilevare minacce esterne come i batteri patogeni e coordinare una risposta che porta alla risoluzione dell'infezione.

A volte, i macrofagi alveolari non riescono a eliminare i batteri e ciò porta a un'infezione persistente e a un'eccessiva reazione infiammatoria che danneggia ulteriormente il tessuto polmonare.

Tra i patogeni più pericolosi per le persone con FC c'è *Mycobacterium abscessus* (Mab), un micobatterio non tubercolare che ha la capacità naturale di contrastare l'attività di molti farmaci.

Il progetto si concentrerà sulla "rieducazione" dei macrofagi alveolari a contenere ed eliminare l'infezione da Mab. A tal fine, verranno usati farmaci chiamati epifarmaci, che modificano il modo in cui l'informazione genetica, contenuta nel DNA, viene letta e interpretata dalle cellule. Tra i vari epifarmaci considerati "sicuri per l'uomo", e già somministrati a pazienti per il trattamento di malattie come il cancro, il diabete e l'HIV, il gruppo di ricerca ha iniziato lo studio del Panobinostat, un composto in grado di inibire l'attività di enzimi coinvolti nella lettura dell'informazione genetica. L'efficacia del Panobinostat nel promuovere l'eliminazione di Mab da parte dei macrofagi alveolari sarà testata su un modello cellulare molto simile ai macrofagi alveolari e su un modello di topo.

L'obiettivo finale è promuovere l'attività antimicrobica innata dell'ospite, ostacolando al tempo stesso l'aumento di Mab resistenti ai farmaci.



Risultati

Il Panobinostat riduce la quantità di lipidi nei macrofagi alveolari infettati da Mab, inibendo la replicazione del batterio

Le infezioni causate da *Mycobacterium abscessus* (Mab) sono tra le più complesse e difficili da eliminare, soprattutto per le persone con fibrosi cistica, per via della capacità innata di Mab di resistere a molti dei farmaci usati. Ciò riduce infatti l'efficacia delle terapie comunemente usate e rende il trattamento dell'infezione lungo e debilitante.

Questo progetto si propone di trovare nuovi approcci per eliminare Mab, promuovendo le capacità antimicrobiche del sistema immunitario umano, in particolare dei macrofagi, cellule presenti nei polmoni che riconoscono i patogeni e ne coordinano l'eliminazione.

I ricercatori hanno infettato con Mab un modello cellulare simile ai macrofagi alveolari e quindi l'hanno trattato con concentrazioni non tossiche di Panobinostat: in questo modo ne hanno testato l'efficacia nel ridurre le cellule immunitarie a contenere ed eliminare l'infezione da Mab.



Per osservare i cambiamenti fisici all'interno delle singole cellule è stata usata la microscopia ad alta risoluzione. Inoltre sono stati analizzati le proteine e i geni attivi o disattivi per capire come reagiscono quando c'è un'infezione.

Le diverse analisi effettuate hanno permesso di definire come il Panobinostat rieducasse le cellule immunitarie e di verificare se insorgevano effetti tossici.

Infine, è stata valutata l'efficacia del trattamento nel ridurre la percentuale di infezione.

Si è osservato che il Panobinostat riduce nei macrofagi infettati l'accumulo di lipidi, macromolecole essenziali per la crescita intracellulare del batterio: questo ridotto accumulo intracellulare riduce la capacità replicativa di Mab e quindi il proseguire e il diffondersi dell'infezione.

Il prossimo passo sarà validare l'efficacia del Panobinostat in un modello animale, per confermare che questo effetto antimicrobico si ottenga anche in un organismo complesso.

L'obiettivo finale è sviluppare una terapia innovativa che sfrutti la capacità innata dei macrofagi di difendere l'organismo dalle infezioni.



Publicazioni



Epigenetic Modulation by Panobinostat Primes Immune Readiness in Alveolar Macrophages
Submitted

Rendiconto economico



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#12/2023

Rieducare il sistema immunitario dell'ospite a neutralizzare l'infezione da *Mycobacterium abscessus*



Responsabile:

Edoardo Scarpa

(Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano)



Periodo:

01/09/2023 - 30/11/2025



Grant assegnato:

€ 130.000,00



Usato per:

- Materiale di consumo € 88.377,80
- Spese viaggio/convegni € 4.022,29
- Borse di studio € 18.000,00
- Servizi scientifici € 16.187,84

€ 126.587,93



Saldo (usato per altri progetti):

€ 3.412,07



Al grant assegnato ai ricercatori è stata addizionata una quota del 5% per la gestione amministrativa di FFC Ricerca.