



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

AREA 3

## Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#5/2023

### Oltre il polmone: studiare il ruolo dell'intestino nella fibrosi cistica



**Chi ha condotto la ricerca:**

**Responsabile: Alessandra Bragonzi**  
(Unità Infezioni e Fibrosi cistica, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano)



**Partner: Federica Ungaro** (IRCCS San Raffaele, Laboratory of Experimental Gastroenterology, Milano), **Valeria Daccò** (Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)



**Ricercatori coinvolti: 11**



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

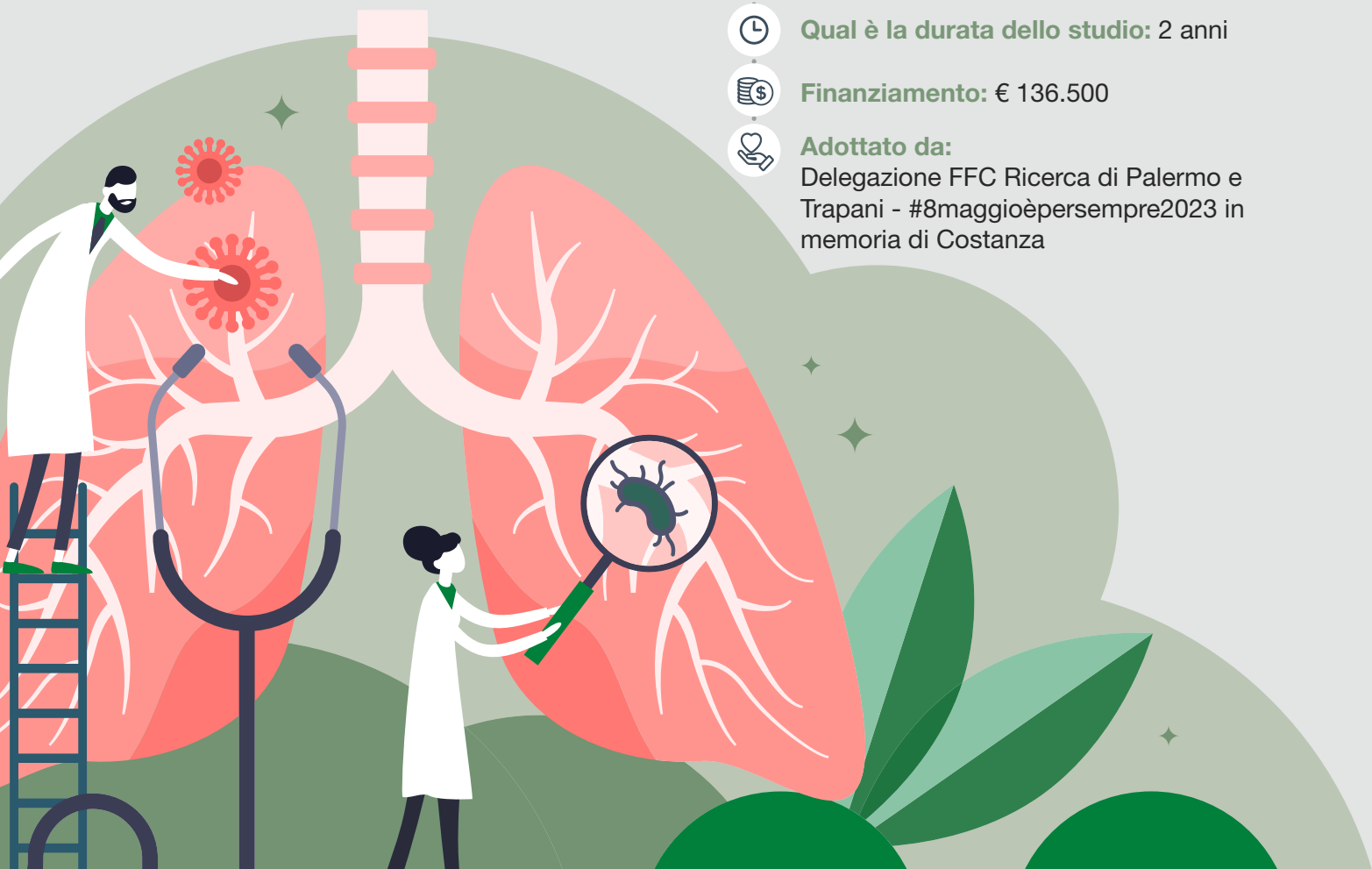


**Finanziamento: € 136.500**



**Adottato da:**

Delegazione FFC Ricerca di Palermo e Trapani - #8maggioèpersempre2023 in memoria di Costanza





## Perché è importante

L'avvento dei farmaci modulatori di CFTR ha segnato un punto di svolta nel trattamento della fibrosi cistica (FC). Questi farmaci rallentano la progressione della malattia, ma non sono in grado di fermarla o di riparare danni già esistenti, lasciando nei polmoni un'infezione residua e uno stato infiammatorio che gli strumenti attuali non riescono a prevedere con precisione.

La ricerca in FC ha dedicato particolare attenzione allo studio del polmone; è tuttavia importante approfondire anche l'implicazione di altri organi, come quelli dell'apparato digerente. In particolare, non è ancora chiaro se e come le complicanze gastrointestinali tipiche della FC influenzino l'infezione e l'infiammazione dei polmoni: questo progetto ha l'obiettivo di verificare l'esistenza di una connessione tra intestino e polmone.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

È stato usato un modello animale con mutazione F508del che riproduce le caratteristiche della malattia umana, infettato con *Pseudomonas aeruginosa*.

I dati ottenuti *in vivo* sono stati successivamente confermati su campioni biologici (espettorato e feci) provenienti da persone con FC.

Sono stati usati sia approcci sperimentali classici sia tecniche avanzate di analisi del DNA.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

Per studiare le dinamiche intestino-polmone, i ricercatori hanno adottato un approccio "multi-organo" e hanno studiato come i due organi comunicano tra loro.

È stata analizzata la risposta del sistema immunitario e il comportamento dei batteri nei polmoni, nell'intestino e nel sangue del modello animale.

Sono quindi stati esaminati i campioni di espettorato e di feci di persone con FC per identificare i batteri presenti e studiarne le caratteristiche, con l'obiettivo di capire se i batteri trovati nei due organi fossero gli stessi e come fossero stati capaci di adattarsi ai diversi ambienti presenti in polmone e intestino.



## Che cosa hanno ottenuto

Lo studio ha dimostrato che esiste un legame tra i due organi: l'intestino e i polmoni condividono una popolazione di batteri e dagli esperimenti *in vivo* è emerso che l'intestino influenza la risposta infiammatoria nei polmoni.

I dati ottenuti dai campioni biologici umani hanno confermato che alcuni batteri tipici della fibrosi cistica, come *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, sono presenti sia nelle vie respiratorie che nell'intestino.

Questo indica che l'intestino non è un compartimento isolato, ma una zona dove i batteri possono stabilirsi e influenzare l'infiammazione di tutto l'organismo.



## Che cosa succederà ora

Questi risultati evidenziano l'importanza della comunicazione intestino-polmone nello stabilirsi dell'infezione e dell'infiammazione respiratoria tipiche della FC; inoltre identificano l'intestino come un nuovo potenziale obiettivo per diagnosi e terapie, complementari a quelle focalizzate sui polmoni.

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### **Identificare i meccanismi di dialogo tra intestino e polmone nella fibrosi cistica: approccio attraverso modelli animali di infezione da *P. aeruginosa* e convalida su campioni provenienti da persone con fibrosi cistica**

La ricerca in fibrosi cistica (FC) si è concentrata principalmente sul polmone, essendo l'organo che condiziona maggiormente la qualità della vita delle persone con FC. Il presente progetto adotta una strategia innovativa proponendosi di esplorare il coinvolgimento di altri organi oltre il polmone. Prima che si sviluppi la patologia polmonare, infatti, la maggior parte delle persone con FC, e comunque tutti i portatori di mutazioni più severe, affrontano complicanze gastrointestinali che condizionano tutta la loro vita. Non è chiaro se, come e in che misura la patologia intestinale, che ha le sue basi addirittura in epoca prenatale, sia in grado di influenzare l'infiammazione e l'infezione legate alla malattia polmonare.

I ricercatori si propongono di verificare l'esistenza di una connessione tra intestino e polmone. Verranno usati modelli animali di infezione intestinale con il batterio *P. aeruginosa* per stabilire se la patologia intestinale e la perdita di integrità della barriera intestinale possano favorire il passaggio di batteri e/o molecole segnale dall'intestino al polmone e all'innescamento della risposta infiammatoria. L'analisi coinvolgerà sia l'intestino che il polmone e verrà poi estesa a campioni provenienti da persone con fibrosi cistica con infezioni da *P. aeruginosa*, inclusi coloro in terapia con il farmaco Kaftrio.

L'obiettivo finale del progetto è stabilire se l'intestino e il polmone condividano gli stessi patogeni e se i fattori presenti nell'intestino possano rappresentare una fonte continua di infezione e stimoli infiammatori per il polmone.

Le informazioni raccolte permetteranno di svelare un nuovo meccanismo di malattia e la causa dell'infezione e dell'infiammazione in fibrosi cistica. Ciò potrebbe orientare lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche per migliorare gli attuali protocolli per la gestione di tutte le persone con FC.



### Risultati

#### **L'intestino condivide la popolazione batterica con i polmoni e ne influenza lo stato di infiammazione**

L'avvento dei farmaci modulatori di CFTR ha segnato un punto di svolta nel trattamento della fibrosi cistica (FC). Questi farmaci rallentano la progressione della malattia, ma non sono in grado di fermarla o di riparare danni già esistenti, lasciando nei polmoni un'infezione residua e uno stato infiammatorio che gli strumenti attuali non riescono a prevedere con precisione.

La ricerca in FC ha dedicato particolare attenzione allo studio del polmone; è tuttavia importante approfondire anche l'implicazione di altri organi, come quelli dell'apparato digerente. In particolare, non è ancora chiaro se e come le complicanze gastrointestinali tipiche della FC influenzino l'infezione e l'infiammazione dei polmoni: questo progetto ha l'obiettivo di verificare l'esistenza di una connessione tra intestino e polmone.

Per studiare le dinamiche intestino-polmone, i ricercatori hanno adottato un approccio "multi-organo" e hanno studiato come i due organi comunicano tra loro.

È stato usato un modello animale con mutazione F508del che riproduce le caratteristiche

della malattia umana, infettato con *Pseudomonas aeruginosa*: in questo modello è stata analizzata la risposta del sistema immunitario e il comportamento dei batteri nei polmoni, nell'intestino e nel sangue e si è osservato che l'intestino e i polmoni condividono una popolazione di batteri; inoltre, è emerso che l'intestino influenza la risposta infiammatoria nei polmoni.

I dati ottenuti *in vivo* sono stati quindi confermati su campioni biologici (espettorato e feci) provenienti da persone con FC, con l'obiettivo di capire se i batteri trovati nei due organi fossero gli stessi e come fossero stati capaci di adattarsi ai diversi ambienti presenti in polmone e intestino.

I dati ottenuti dai campioni biologici umani hanno mostrato che alcuni batteri tipici della fibrosi cistica, come *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, sono presenti sia nelle vie respiratorie che nell'intestino.

Questo indica che l'intestino non è un compartimento isolato, ma una zona dove i batteri possono stabilirsi e influenzare l'infiammazione di tutto l'organismo.

Questi risultati evidenziano l'importanza della comunicazione intestino-polmone nello stabilirsi dell'infezione e dell'infiammazione respiratoria tipiche della FC; inoltre identificano l'intestino come un nuovo potenziale obiettivo per diagnosi e terapie, complementari a quelle focalizzate sui polmoni.



## Publicazioni



***Unlock the gut-lung axis in Cystic Fibrosis leveraging Collaborative Cross mice genetic diversity***

*Journal of Experimental Medicine. Under review*

## Abstract presentati a congressi



- **37<sup>th</sup> North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC), Phoenix, Arizona (USA), 1-4 November, 2023**  
Oral presentation
- **The gut's role in pulmonary and extrapulmonary manifestation of Cystic Fibrosis**  
Oral presentation, Symposium 7 - Gut Microbiome, Gut-Lung Axis  
20<sup>th</sup> ECFS Basic Science Conference, Lido di Camaiore, Italy, 26-29 March 2025
- **The gut's role in pulmonary and extrapulmonary manifestation of cystic fibrosis**  
Oral presentation, Session 4 - Gut Reactions: A Future with Less Disease?  
48<sup>th</sup> European Cystic Fibrosis Conference, Milan, Italy, 4-7 June 2025
- **Workshop W17 - Extrapulmonary Manifestations & Mechanisms**  
Oral presentation, 39<sup>th</sup> North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC), Seattle, Washington, (USA), 22-25 October 2025
- **Gut impairment triggers early-onset airway and systemic disease-relevant phenotypes in genetically diverse Collaborative Cross mice with cystic fibrosis**  
Poster presentation, CFF Research Conference 2024, Stowe, Vermont (USA), 23-27 June 2024
- **Gut impairment triggers early-onset airway and systemic disease-relevant phenotypes in genetically diverse Collaborative Cross mice with cystic fibrosis**  
Poster presentation, 37<sup>th</sup> North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC), Boston, Massachusetts (USA), 26-28 September, 2024

## Rendiconto economico



### AREA 3

#### Terapie dell'infezione broncopolmonare

#### Progetto FFC#5/2023

### Oltre il polmone: studiare il ruolo dell'intestino nella fibrosi cistica



**Responsabile:**

**Alessandra Bragonzi**

(Unità Infezioni e Fibrosi cistica, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano)



**Periodo:**

01/09/2023 - 31/12/2025



**Grant assegnato:**

€ 130.000,00



**Usato per:**

- Materiale di consumo € 66.703,90
- Spese viaggio/convegni € 5.141,59
- Borse di studio € 51.640,00
- Servizi scientifici € 6.514,51

€ 130.000,00



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

€ 0



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