



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

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#5/2024

Sviluppo di terapie non tradizionali contro *Pseudomonas aeruginosa* agendo su piccoli RNA batterici



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Giovanni Bertoni**
(Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano)



Partner: **Silvia Ferrara**

(Istituto di Biofisica, CNR, Milano)



Ricercatori coinvolti: 5



Qual è la durata dello studio: 1 anno

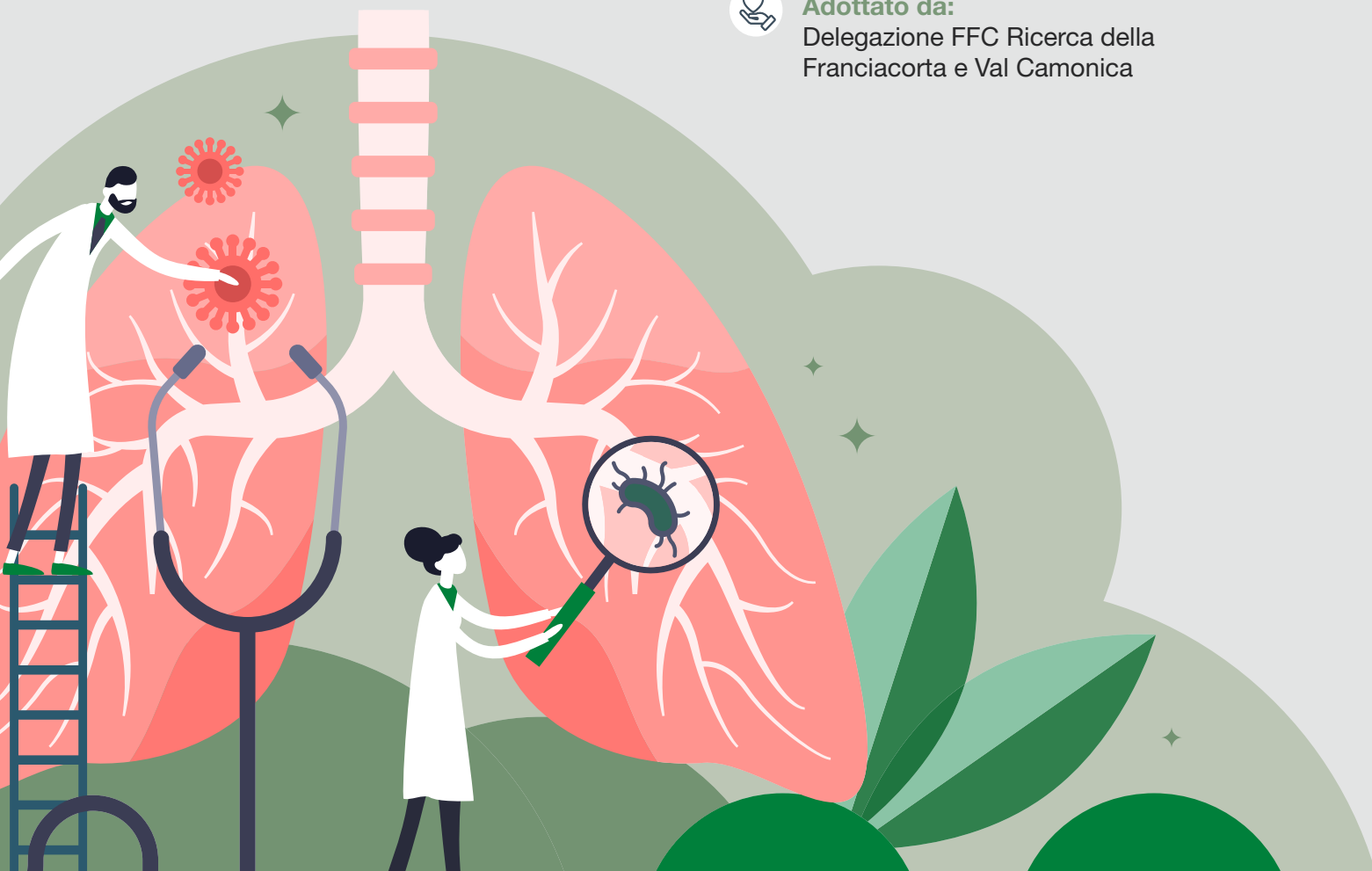


Finanziamento: € 73.290



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca della
Franciacorta e Val Camonica





Perché è importante

La resistenza agli antibiotici rappresenta un'importante criticità nella gestione delle infezioni batteriche. Uno degli obiettivi della ricerca in questo campo è lo sviluppo di strategie antimicrobiche alternative agli antibiotici, come i farmaci anti-virulenza, che interferiscono con la capacità del batterio di causare danni o provocare una malattia, o le molecole adiuvanti, che invece ri-sensibilizzano agli antibiotici i batteri resistenti.

La virulenza batterica e l'antibiotico-resistenza possono essere regolate da piccoli frammenti di RNA (sRNA) prodotti dai batteri stessi. È stato precedentemente identificato un piccolo sRNA di *Pseudomonas aeruginosa* detto ErsA: l'assenza di questo RNA riduce la virulenza del batterio.

Grazie a precedenti progetti finanziati da FFC Ricerca ([FFC#13/2015](#), [FFC#14/2016](#), [FFC#10/2020](#) e [FFC#14/2021](#)) sono state sviluppate delle molecole in grado di inibire ErsA chiamate Acidi Nucleici Peptidici (PNA).



Che cosa hanno usato i ricercatori

Gli esperimenti sono stati condotti *in vitro* su cellule di *P. aeruginosa* multiresistente provenienti da campioni biologici, usando come antibiotico di riferimento il meropenem. Sul batterio sono stati testati otto PNA.

Sono stati condotti anche degli esperimenti *in vivo* su un modello animale in collaborazione con il Servizio [CFaCore](#) di FFC Ricerca.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

I ricercatori hanno testato i diversi PNA su *P. aeruginosa* in presenza di meropenem per valutare la loro efficacia nel ri-sensibilizzare il batterio all'antibiotico. Hanno quindi condotto degli esperimenti per osservare se i batteri tornati sensibili all'antibiotico potessero riacquisire la resistenza.

L'analisi è stata estesa al modello di infezione animale.



Che cosa hanno ottenuto

Somministrando i PNA ai batteri *in vitro*, i ricercatori hanno ottenuto batteri nuovamente sensibili al meropenem.

Si è osservato che alcuni di questi batteri riescono a riacquisire la resistenza all'antibiotico. Tuttavia, questa resistenza è inferiore rispetto a quella dei batteri non trattati con i PNA e le caratteristiche di virulenza del batterio non vengono ripristinate.

Lo studio con il sistema di infezione *in vivo* è ancora in corso, ma ha dimostrato che i PNA testati attenuano la patogenicità dei batteri testati.



Che cosa succederà ora

Il passo successivo sarà perfezionare queste molecole e valutare ulteriormente l'effetto della combinazione PNA-meropenem.

I PNA sviluppati da questo progetto potrebbero diventare nuovi farmaci antimicrobici da usare in caso di infezione da parte di *P. aeruginosa* resistente agli antibiotici.

Per saperne di più



Obiettivi

Ottimizzare e testare in modelli preclinici acidi nucleici peptidici (PNA) capaci di inibire il piccolo RNA batterico ErsA e ri-sensibilizzare *Pseudomonas aeruginosa* agli antibiotici

L'aumento delle resistenze agli antibiotici e la difficoltà di produrne di nuovi stimolano la ricerca di strategie alternative o in grado di ri-sensibilizzare i batteri resistenti ai farmaci. Piccoli frammenti di RNA batterici (chiamati sRNA) rappresentano una categoria di bersagli terapeutici non ancora sfruttata. In particolare si è dimostrato che un sRNA di *Pseudomonas aeruginosa*, chiamato ErsA, è coinvolto nella regolazione di diverse funzioni legate alla patogenesi polmonare e alla resistenza agli antibiotici. L'assenza di questo piccolo RNA fa sì che il batterio non riesca a formare un biofilm maturo, sia significativamente meno virulento e torni sensibile a diversi antibiotici, quali ceftazidime, cefepime e meropenem. Questo progetto si origina dai precedenti [FFC#13/2015](#), [FFC#14/2016](#), [FFC#10/2020](#) e [FFC#14/2021](#), durante i quali sono state sviluppate molecole anti-ErsA, dette PNA (Acidi Nucleici Peptidici), che si legano a ErsA e ne impediscono la funzione regolatoria, ri-sensibilizzando un ceppo (tipo) clinico multiresistente di *P. aeruginosa* all'antibiotico meropenem. L'obiettivo di questo nuovo studio è ottimizzare i PNA anti-ErsA più efficaci sviluppati dai ricercatori e testarli in un modello preclinico di infezione nel topo per verificarne la capacità di ri-sensibilizzare un ceppo di *P. aeruginosa* multiresistente al meropenem. Le analisi verranno condotte in collaborazione con il Servizio [CFaCore](#) di FFC Ricerca. Nel complesso, lo scopo finale è fornire molecole innovative da usare come farmaci anti-*Pseudomonas* in monoterapia o in combinazione con le terapie antibiotiche attualmente usate in fibrosi cistica.



Risultati

Alcuni acidi nucleici peptidici (PNA) ri-sensibilizzano *Pseudomonas aeruginosa* all'antibiotico meropenem *in vitro* e ne riducono la virulenza

La resistenza agli antibiotici rappresenta un'importante criticità nella gestione delle infezioni batteriche. Uno degli obiettivi della ricerca in questo campo è lo sviluppo di strategie antimicrobiche alternative agli antibiotici, come i farmaci anti-virulenza, che interferiscono con la capacità del batterio di causare danni o provocare una malattia, o le molecole adiuvanti, che invece ri-sensibilizzano agli antibiotici i batteri resistenti.

La virulenza batterica e l'antibiotico-resistenza possono essere regolate da piccoli frammenti di RNA (sRNA) prodotti dai batteri stessi. È stato precedentemente identificato un piccolo sRNA di *Pseudomonas aeruginosa* detto ErsA: l'assenza di questo RNA riduce la virulenza del batterio.

Grazie a precedenti progetti finanziati da FFC Ricerca ([FFC#13/2015](#), [FFC#14/2016](#), [FFC#10/2020](#) e [FFC#14/2021](#)) sono state sviluppate delle molecole in grado di inibire ErsA chiamate Acidi Nucleici Peptidici (PNA).

In questo progetto, i ricercatori hanno testato i diversi PNA su cellule di *P. aeruginosa* multiresistente provenienti da campioni biologici, in presenza dell'antibiotico meropenem, per valutare la loro efficacia nel ri-sensibilizzare il batterio all'antibiotico: somministrando i PNA ai batteri *in vitro*, i ricercatori hanno ottenuto batteri nuovamente sensibili al meropenem.

Con successivi esperimenti, i ricercatori hanno osservato che alcuni di questi batteri riescono a riacquisire la resistenza all'antibiotico; tuttavia, questa resistenza è inferiore rispetto a quella dei batteri non trattati con i PNA, e le caratteristiche di virulenza del batterio non vengono ripristinate.

L'analisi è stata quindi estesa *in vivo* su un modello animale in collaborazione con il Servizio [CFaCore](#) di FFC Ricerca: lo studio *in vivo* è ancora in corso, ma ha dimostrato che i PNA testati attenuano la patogenicità dei batteri testati.

Il passo successivo sarà perfezionare queste molecole e valutare ulteriormente l'effetto della combinazione PNA-meropenem.

I PNA sviluppati da questo progetto potrebbero diventare nuovi farmaci antimicrobici da usare in caso di infezione da parte di *P. aeruginosa* resistente agli antibiotici.

Abstract presentati a congressi



- **Development of non-traditional therapeutics against *Pseudomonas aeruginosa***
Poster, INF-ACT MEETING 2024, University of Pavia, Italy, 11-12 September 2024
- **Development of non-traditional therapeutics against *Pseudomonas aeruginosa***
Oral presentation, CNR, Institute of Biophysics (IBF) meeting, Palermo, Italy, 22-23 October 2024
- **Innovative Strategies for Antiviral and Antibacterial Therapies: Advanced Delivery Systems and Non-Traditional Therapeutics**
Oral presentation, INF-ACT CONFERENCE 2025 - A STEP AHEAD, Naples, Italy, 3-5 April 2025

Rendiconto economico



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#5/2024

Sviluppo di terapie non tradizionali contro *Pseudomonas aeruginosa* agendo su piccoli RNA batterici



Responsabile:

Giovanni Bertoni

(Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano)



Periodo:

02/09/2024 - 31/12/2025



Grant assegnato:

€ 69.800,00



Usato per:

- Materiale di consumo

€ 51.668,99

- Servizi scientifici

€ 18.006,47

€ 69.675,46



Saldo (usato per altri progetti):

€ 124,54



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