



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

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#7/2023

Valutazione del potenziale dell'antibiotico cefiderocol su *Pseudomonas aeruginosa* per il trattamento delle infezioni polmonari in fibrosi cistica



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Barbara Citterio**
(Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologiche, Università di Urbino)



Partner: Massimiliano Lucidi

(Dipartimento di Scienze, Università Roma Tre, Roma)



Ricercatori coinvolti: 7



Qual è la durata dello studio: 2 anni

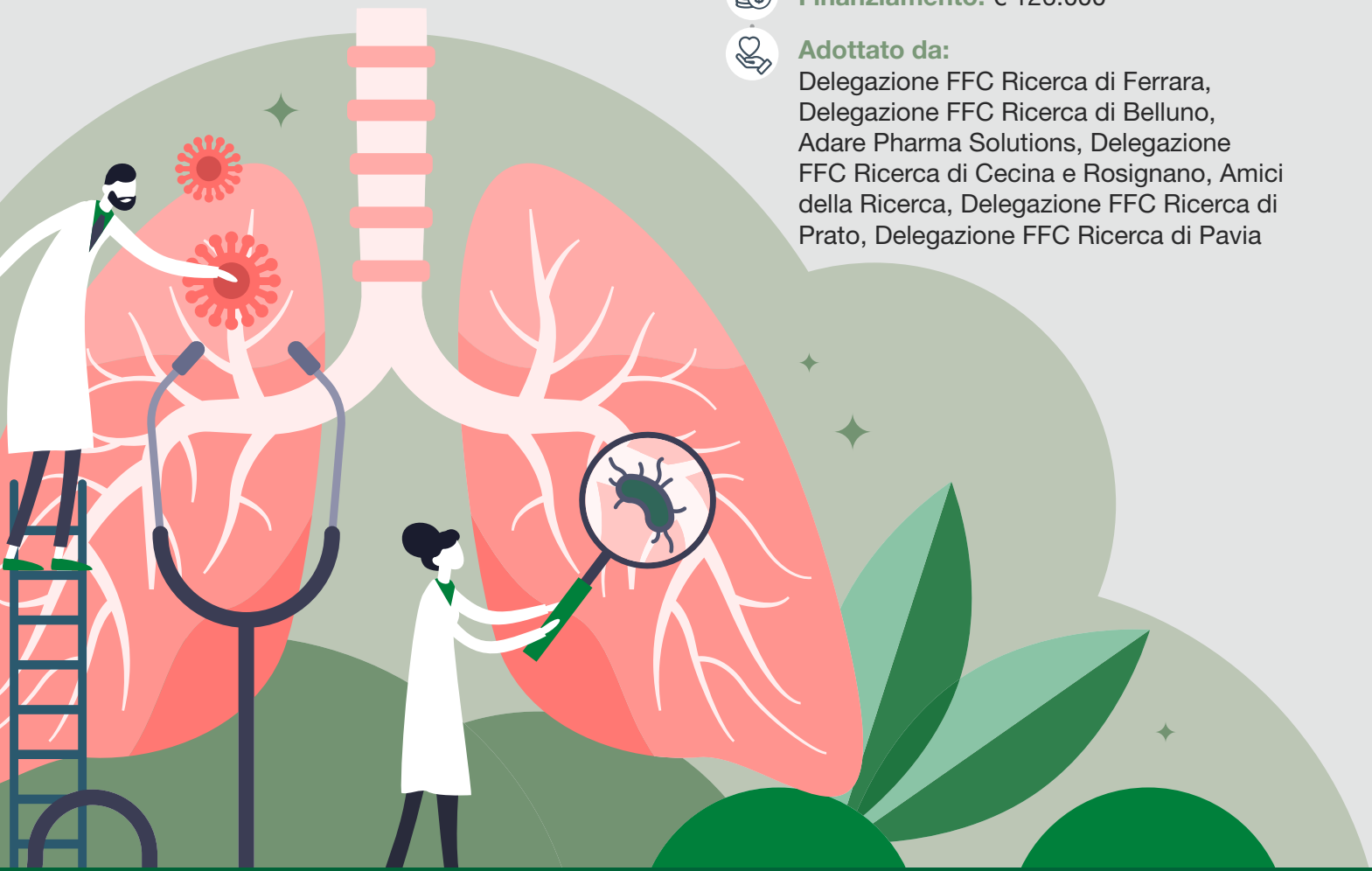


Finanziamento: € 126.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Ferrara,
Delegazione FFC Ricerca di Belluno,
Adare Pharma Solutions, Delegazione
FFC Ricerca di Cecina e Rosignano, Amici
della Ricerca, Delegazione FFC Ricerca di
Prato, Delegazione FFC Ricerca di Pavia





Perché è importante

Alcuni batteri possono assumere una forma particolare, detta persistente, che permette loro di sopravvivere a stress ambientali, entrando temporaneamente in uno stato di dormienza per poi tornare a crescere una volta eliminata la fonte di stress. Queste forme sono spesso responsabili della riacutizzazione dell'infezione polmonare in fibrosi cistica (FC).

In particolare, *Pseudomonas aeruginosa* può essere presente in forme persistenti e non diagnosticabili dette VBNC, capaci di tollerare il trattamento con antibiotici e causare infezioni croniche. Il ruolo degli antibiotici nello sviluppo delle forme persistenti è ancora oggetto di studi.

Questo progetto, proseguimento dei precedenti [FFC#16/2019](#) e [FFC#13/2017](#), mira a valutare l'efficacia dell'antibiotico di nuova generazione cefiderocol nel contrastare le infezioni polmonari e le forme persistenti di *P. aeruginosa*, nella prospettiva di usare questo farmaco nel trattamento delle persone con FC.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono stati usati biofilm batterici, cioè "pellicole protettive" formate dai batteri, per studiare l'attività del cefiderocol e la persistenza di *P. aeruginosa* attraverso tecniche di microbiologia e biologia molecolare. I risultati ottenuti sono stati verificati usando la microscopia confocale per osservare i biofilm in tre dimensioni e vedere come i batteri si organizzano nella pellicola protettiva. È stato usato anche un modello *in vivo* di infezione animale (in collaborazione con il Servizio [CFaCore](#) di FFC Ricerca).



Che cosa hanno fatto i ricercatori

I ricercatori hanno esposto campioni di biofilm sia ad alte concentrazioni di cefiderocol che a basse concentrazioni (al di sotto della soglia di letalità per i batteri) mantenute per lunghi periodi di esposizione.

Grazie alla microscopia confocale e alle analisi nel modello animale è stato possibile verificare la presenza di cellule dormienti di *P. aeruginosa*. Infine, sono state testate sui batteri combinazioni contenenti antibiotici noti e cefiderocol.



Che cosa hanno ottenuto

I ricercatori hanno osservato un minor sviluppo di cellule persistenti di *P. aeruginosa* in presenza di basse concentrazioni di cefiderocol nei biofilm. Anche nel modello di infezione animale la presenza di cellule persistenti ha mostrato una riduzione dopo il trattamento antibiotico. Il risultato è stato confermato tramite osservazione al microscopio confocale.

La particolare combinazione dell'antibiotico tobramicina con il cefiderocol si è dimostrata una promettente opzione per il trattamento delle infezioni da *P. aeruginosa* in FC.



Che cosa succederà ora

Questi risultati suggeriscono la necessità di sviluppo di terapie antibiotiche che contengano combinazioni di farmaci assieme al cefiderocol. Studi futuri mireranno a identificare i farmaci che potenzino l'azione di questo antibiotico e consentano l'eradicazione dell'infezione da *P. aeruginosa*.

Per saperne di più



Obiettivi

Studiare l'induzione di cellule persistenti di *Pseudomonas aeruginosa* in modelli *in vitro* di biofilm batterici e di infezione *in vivo* in animali

Il batterio *Pseudomonas aeruginosa* è il principale responsabile dell'infezione polmonare cronica nelle persone con fibrosi cistica (FC). Tale infezione è difficile da eradicare definitivamente a causa della resistenza agli antibiotici e della persistenza di forme batteriche dormienti e non coltivabili dette VBNC (Viable But Non-Culturable). Si ritiene che lo sviluppo di cellule persistenti sia indotto da diverse classi di antibiotici.

Il farmaco cefiderocol, di recente sviluppo, sfrutta i sistemi batterici di acquisizione del ferro per penetrare nella cellula e ottenere un'efficacia maggiore rispetto ad altri antibiotici usati di routine. Non sono noti gli effetti del cefiderocol sulle forme batteriche persistenti, in particolare di *P. aeruginosa*.

Il progetto mira a caratterizzare lo sviluppo della persistenza al cefiderocol in *P. aeruginosa* grazie allo studio di modelli di biofilm batterici *in vitro* e di modelli animali di infezione *in vivo*. I ricercatori si propongono, inoltre, di valutare l'effetto del farmaco sull'intera popolazione vitale di *P. aeruginosa*, evidenziando l'esistenza di particolari stati fisiologici spesso non considerati dalla diagnostica di routine.

L'obiettivo è comprendere maggiormente il ruolo del cefiderocol nell'eventuale induzione di cellule persistenti coltivabili e VBNC di *P. aeruginosa* nell'ambito dell'infezione polmonare in fibrosi cistica.



Risultati

L'antibiotico cefiderocol a basse concentrazioni riduce il numero di cellule persistenti di *P. aeruginosa* sia *in vitro* che *in vivo*

Alcuni batteri possono assumere una forma particolare, detta persistente, che permette loro di sopravvivere a stress ambientali, entrando temporaneamente in uno stato di dormienza per poi tornare a crescere una volta eliminata la fonte di stress. Queste forme sono spesso responsabili della riattivazione dell'infezione polmonare in fibrosi cistica (FC). In particolare, *Pseudomonas aeruginosa* può essere presente in forme persistenti e non diagnosticabili dette VBNC, capaci di tollerare il trattamento con antibiotici e causare infezioni croniche. Il ruolo degli antibiotici nello sviluppo delle forme persistenti è ancora oggetto di studi.

Questo progetto, proseguimento dei precedenti [FFC#16/2019](#) e [FFC#13/2017](#), mira a valutare l'efficacia dell'antibiotico di nuova generazione cefiderocol nel contrastare le infezioni polmonari e le forme persistenti di *P. aeruginosa*, nella prospettiva di usare questo farmaco nel trattamento delle persone con FC.

I ricercatori hanno usato biofilm batterici, cioè "pellicole protettive" formate dai batteri, per studiare l'attività del cefiderocol e la persistenza di *P. aeruginosa* attraverso tecniche di microbiologia e biologia molecolare: hanno esposto i campioni sia ad alte concentrazioni di cefiderocol che a basse concentrazioni (al di sotto della soglia di letalità per i batteri) mantenute per lunghi periodi di esposizione, e hanno osservato un minor sviluppo di cellule persistenti di *P. aeruginosa* in presenza di basse concentrazioni di cefiderocol nei biofilm.



È stato usato anche un modello *in vivo* di infezione animale (in collaborazione con il Servizio [CFaCore](#) di FFC Ricerca). Nel modello di infezione animale la presenza di cellule persistenti ha mostrato una riduzione dopo il trattamento antibiotico, e il risultato è stato confermato tramite microscopia confocale, che permette di osservare i biofilm in tre dimensioni e vedere come i batteri si organizzano nella pellicola protettiva.

Infine, sono state testate sui batteri combinazioni contenenti antibiotici noti e cefiderocol: in particolare, la combinazione dell'antibiotico tobramicina con il cefiderocol si è dimostrata una promettente opzione per il trattamento delle infezioni da *P. aeruginosa* in FC.

Questi risultati suggeriscono la necessità di sviluppo di terapie antibiotiche che contengano combinazioni di farmaci assieme al cefiderocol. Studi futuri mireranno a identificare i farmaci che potenzino l'azione di questo antibiotico e consentano l'eradicazione dell'infezione da *P. aeruginosa*.

Rendiconto economico



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#7/2023

Valutazione del potenziale dell'antibiotico cefiderocol su *Pseudomonas aeruginosa* per il trattamento delle infezioni polmonari in fibrosi cistica



Responsabile:

Barbara Citterio

(Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologiche, Università di Urbino)



Periodo:

01/09/2023 - 30/11/2025



Grant assegnato:

€ 120.000,00



Usato per:

- Materiale di consumo € 71.801,44
- Spese viaggio/convegni € 2.229,93
- Borse di studio € 14.000,00
- Servizi scientifici € 21.523,31
- Pubblicazioni scientifiche € 6.000,00

€ 115.554,68



Saldo (usato per altri progetti):

€ 4.445,32



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