



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

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC #11/2023

Risoluzione delle infezioni da *Mycobacterium abscessus* con una terapia ispirata ai fagi



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Loris Rizzello
(Istituto Nazionale Genetica Molecolare - INGM, Milano)



Partner: Giulia De Giacomi

(Laboratorio di Microbiologia molecolare, Dipartimento di Biologia e Biotecnologia "Lazzaro Spallanzani", Università di Pavia)



Ricercatori coinvolti: 5



Qual è la durata dello studio: 1 anno

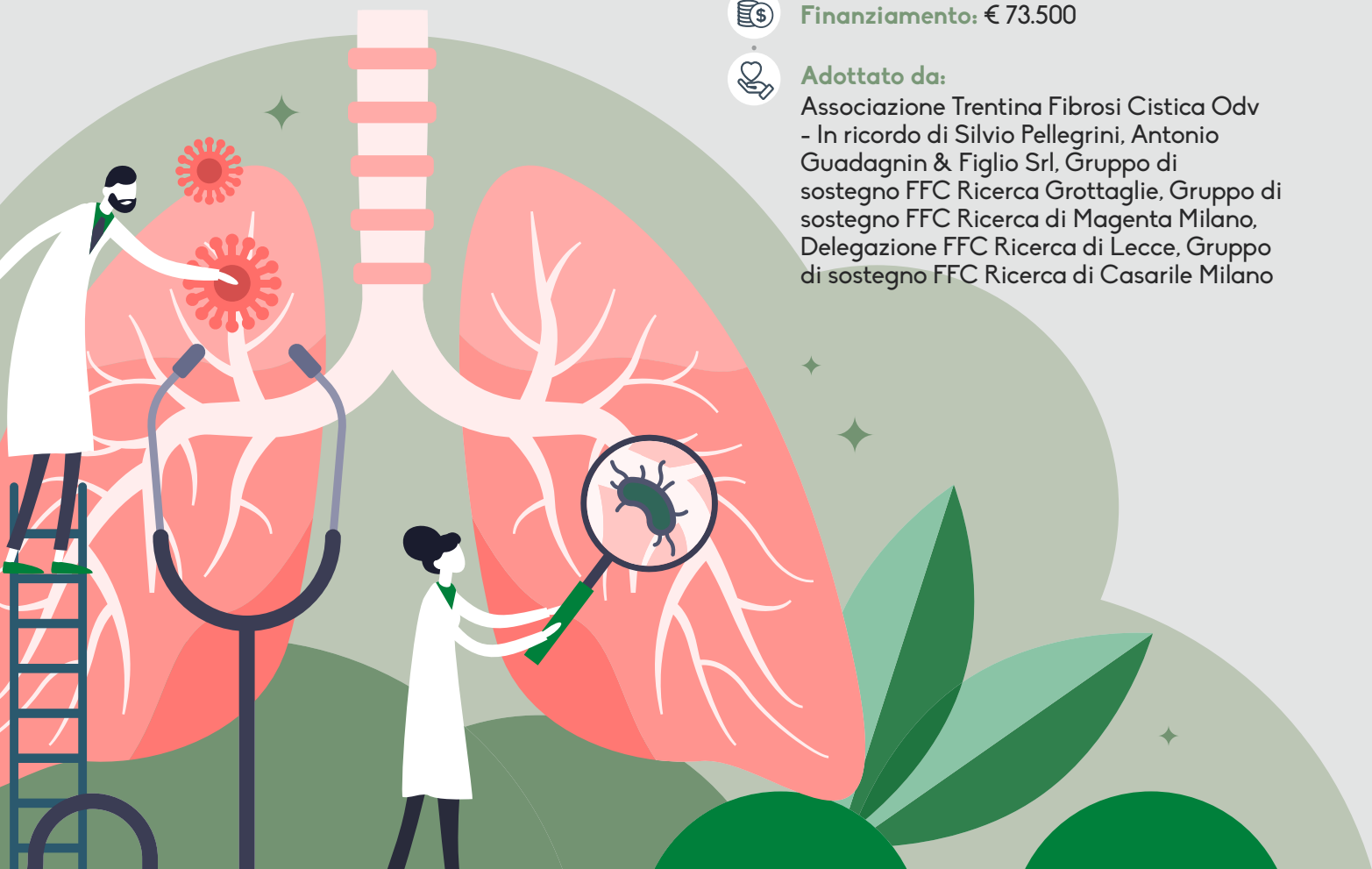


Finanziamento: € 73.500



Adottato da:

Associazione Trentina Fibrosi Cistica Odv - In ricordo di Silvio Pellegrini, Antonio Guadagnin & Figlio Srl, Gruppo di sostegno FFC Ricerca Grottaglie, Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Magenta Milano, Delegazione FFC Ricerca di Lecce, Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Casarile Milano





Perché è importante

Mycobacterium abscessus (Mab) causa malattie croniche polmonari ed è stato associato a scarsi risultati clinici nella popolazione di persone con fibrosi cistica (FC) dopo trapianto polmonare. Ciò è dovuto all'ampia resistenza di Mab agli antibiotici. La terapia farmacologica è estremamente lunga (può richiedere fino a 2 anni) e si basa su regimi antibiotici con effetti collaterali importanti, anche gravi, come nausea, sordità e compromissione della funzionalità epatica, e il suo fallimento provoca un declino accelerato della funzionalità polmonare. È necessario quindi trovare un nuovo approccio che risolva questo limite terapeutico: in questo progetto, i ricercatori propongono una terapia diversa dagli antibiotici classici per eradicare Mab, evitando l'insorgenza di resistenza e sfruttando meccanismi naturali dei batteriofagi per infettare e uccidere i batteri.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono state usate le endolisine, proteine prodotte da batteriofagi (virus che attaccano specificamente i batteri) e in questo caso selettive contro Mab.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

I ricercatori hanno prodotto, purificato e caratterizzato le endolisine dai batteriofagi responsabili dell'uccisione di Mab e ne hanno validato la capacità di legarsi efficacemente alla membrana di Mab. Le endolisine sono state successivamente testate sulla possibilità di eliminare Mab sia extra- che intracellulare.

I ricercatori hanno anche ottimizzato un test per la quantificazione della produzione di biofilm da parte di Mab all'interno di macrofagi umani, poiché il biofilm è il responsabile principale dell'aggravamento delle infezioni.



Che cosa hanno ottenuto

Si è ottenuto un test nuovo ed efficace per quantificare in maniera precisa la formazione del biofilm intracellulare: ciò consentirà di eseguire saggi di efficacia terapeutica più precisi. Inoltre è stata ottenuta una endolisina capace di eliminare efficacemente Mab extracellulare, come dimostrato dal decremento di vitalità del batterio, ma ancora inefficace nell'eliminazione del Mab intracellulare.



Che cosa succederà ora

È necessario migliorare il trasporto dell'endolisina all'interno delle cellule infettate: nelle condizioni attuali la proteina non riesce a penetrare la membrana cellulare ed entrare nel citoplasma dove risiede Mab. Con questo scopo, verranno messe a punto nanoparticelle per veicolare l'endolisina dentro alle cellule.

Per saperne di più



Obiettivi

Uso di specifiche proteine di fagi anti-*Mycobacterium* per creare anticorpi capaci di stimolare il sistema immunitario dell'ospite a riconoscere e neutralizzare le cellule batteriche

Il fenomeno della resistenza antimicrobica, cioè la capacità dei microrganismi di resistere al trattamento con antibiotici, è in aumento in tutto il mondo rendendo problematica la terapia di molte infezioni. Questo fenomeno è di estrema rilevanza per le persone con fibrosi cistica (FC), che sono più soggette alle infezioni da patogeni opportunisti come il *Mycobacterium abscessus* (Mab).

Mab è causa di malattie polmonari croniche ed è stato associato a scarsi risultati clinici nella popolazione di persone con FC, specialmente dopo il trapianto di polmone. Inoltre, la terapia farmacologica con Mab è estremamente lunga e richiede fino a 2 anni di trattamenti, con effetti collaterali rilevanti, tra cui nausea grave, sordità e compromissione della funzionalità epatica.

Mycobacterium abscessus è intrinsecamente resistente a molti farmaci, a causa dell'acquisizione di forme di resistenza multifarmaco (MDR). Poche nuove formulazioni di farmaci attive contro Mab sono presenti nello sviluppo preclinico e clinico.

I batteriofagi sono virus evoluti per riconoscere con elevata specificità i batteri e non altri ospiti come gli umani (e perciò sono assolutamente sicuri nei confronti dell'uomo). Il progetto si propone di sfruttare la specificità dei batteriofagi per combattere le infezioni da *Mycobacterium abscessus*.

Una volta individuate e selezionate specifiche proteine di batteriofagi anti-Mab, queste verranno fuse a un anticorpo che istruirà le cellule del sistema immunitario dell'ospite a eliminare i batteri patogeni. Il trasporto alle cellule bersaglio dell'anticorpo di fusione avverrà grazie a nanoparticelle polimeriche, chiamate *polymersomes* (dal greco corpo di polimeri). L'anticorpo così prodotto sarà in grado di riconoscere e colpire selettivamente Mab senza indurre resistenza agli antibiotici.



Risultati

Un'endolisina proveniente dai batteriofagi è efficace *in vitro* nell'eliminazione di *Mycobacterium abscessus*

Mycobacterium abscessus (Mab) causa malattie croniche polmonari ed è stato associato a scarsi risultati clinici nella popolazione di persone con fibrosi cistica (FC) dopo trapianto polmonare. Ciò è dovuto all'ampia resistenza di Mab agli antibiotici.

La terapia farmacologica contro Mab è estremamente lunga (può richiedere fino a 2 anni) e si basa su regimi antibiotici con effetti collaterali importanti, anche gravi, come nausea, sordità e compromissione della funzionalità epatica, e il suo fallimento provoca un declino accelerato della funzionalità polmonare. È necessario quindi trovare un nuovo approccio che risolva questo limite terapeutico: in questo progetto, i ricercatori propongono una terapia diversa dagli antibiotici classici per eradicare Mab per evitare l'insorgenza di resistenza sfruttando meccanismi naturali dei batteriofagi per infettare e uccidere i batteri.

I ricercatori hanno prodotto, purificato e caratterizzato delle molecole dette endolisine, proteine prodotte da batteriofagi (cioè virus che attaccano specificamente i batteri), e ne hanno

validato la capacità di legarsi efficacemente alla membrana del batterio. In particolare, sono state usate endolisine selettive contro Mab.

Hanno anche ottimizzato un saggio per la quantificazione della produzione di biofilm da parte di Mab all'interno di macrofagi umani, poiché il biofilm è il responsabile principale dell'aggravamento delle infezioni.

Le endolisine sono state successivamente testate sulla possibilità di eliminare Mab sia extracellulare intracellulare: in particolare è stata ottenuta una endolisina capace di eliminare efficacemente Mab extracellulare, come dimostrato dal decremento di vitalità del batterio, ma ancora inefficace nell'eliminazione del Mab intracellulare.

È quindi necessario migliorare il trasporto dell'endolisina all'interno delle cellule infettate: nelle condizioni attuali la proteina non riesce a penetrare la membrana cellulare ed entrare nel citoplasma dove risiede Mab. Con questo scopo, verranno messe a punto nanoparticelle per veicolare l'endolisina dentro alle cellule.

Rendiconto economico




AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC #11/2023

Risoluzione delle infezioni da *Mycobacterium abscessus* con una terapia ispirata ai fagi

	Responsabile: Loris Rizzello (Istituto Nazionale Genetica Molecolare - INGM, Milano)	
	Periodo:	01/09/23 - 31/08/24
	Grant assegnato:	€ 70.000,0
	Usato per:	
	- Materiale di consumo	€ 53.322,0
	- Spese viaggio/convegni	€ 443,0
	- Borse di studio	€ 13.392,0

		€ 67.157,0
	Saldo (usato per altri progetti):	€ 2.843,0
	Al grant assegnato ai ricercatori è stata addizionata una quota del 5% per la gestione amministrativa di FFC Ricerca.	