



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

AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#6/2022

Ricerca di combinazioni di farmaci capaci di eliminare *Mycobacterium abscessus* nella fibrosi cistica



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Federico Giannoni
(Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma)



Partner: Emanuele Borroni

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



Ricercatori coinvolti: 3



Qual è la durata dello studio: 1 anno

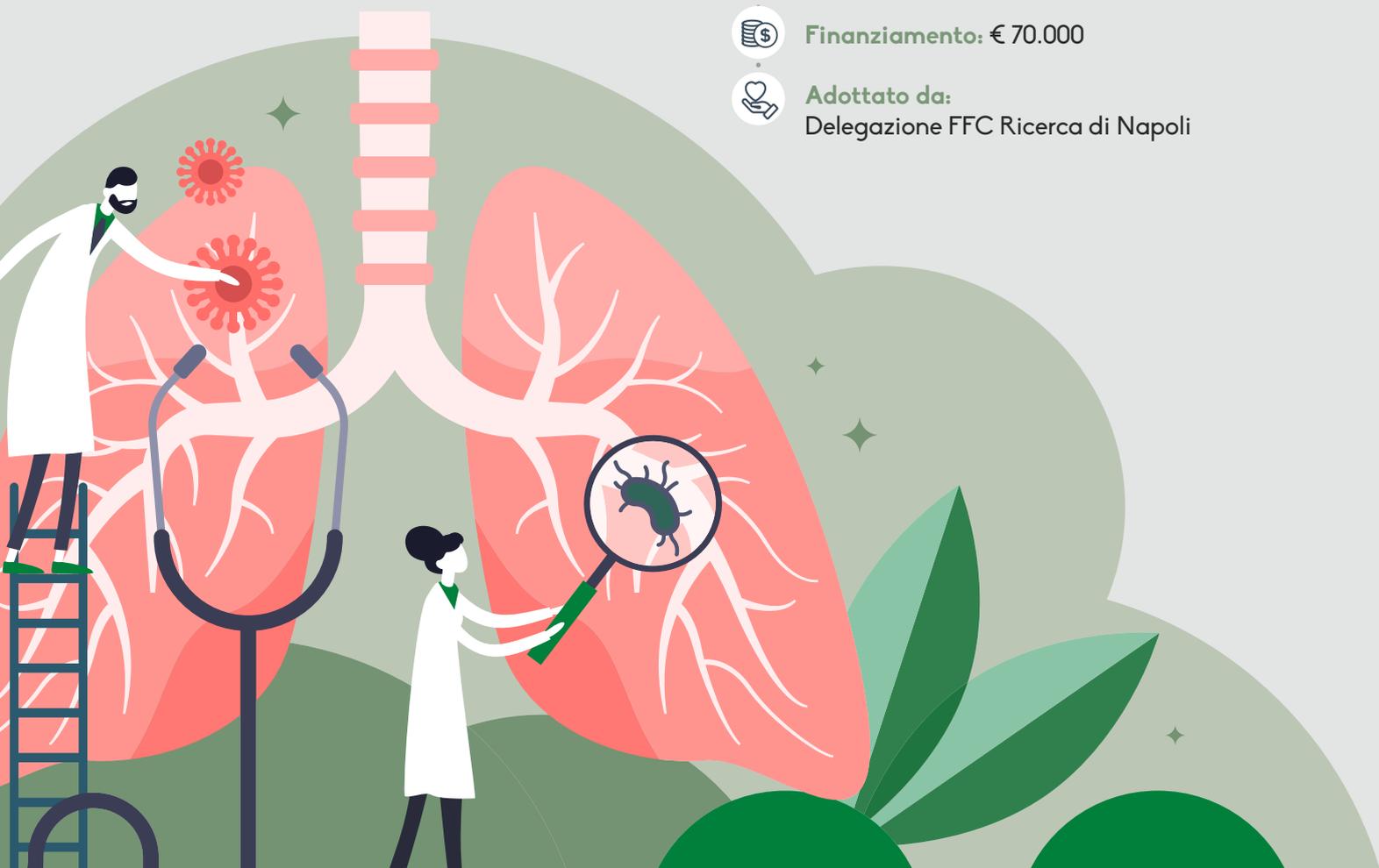


Finanziamento: € 70.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Napoli





Perché è importante

Le persone con fibrosi cistica (FC) sono più soggette a infezioni polmonari di vario tipo, tra cui *Mycobacterium abscessus* (Mab). Mab è un batterio ambientale, che in alcune condizioni può colonizzare i polmoni e causare una grave patologia, difficilmente curabile a causa dell'elevata resistenza ai farmaci di questa specie. Inoltre Mab, come molti batteri, può presentarsi in varie forme, in attiva replicazione, dormienti o "persistenti" (*persisters*, cioè tolleranti ai farmaci). Le ultime due sono le forme che ostacolano il successo terapeutico, rendendone lo studio particolarmente importante.



Che cosa hanno usato i ricercatori

I ricercatori hanno usato colture *in vitro* di *M. abscessus* in condizioni di aerazione, che stimolano la crescita batterica, o di riduzione di ossigeno, in cui i batteri entrano in una forma dormiente. Inoltre hanno studiato le forme persistenti.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Le tre forme di Mab sono state usate per studiarne la risposta ai farmaci e la fisiologia. Sono stati testati diversi tipi di antibiotici (in particolare 3 beta-lattamici, 2 tetracicline e un ossazolidinone), sia sulla forma replicativa che su quella dormiente e in combinazione con bedaquilina + amikacina (B+A), composti efficaci su Mab. La fisiologia delle varie forme di Mab è stata studiata invece dal punto di vista dell'espressione genica. Infine, sono stati fatti dei test per verificare quali farmaci siano attivi sulle forme persistenti, aggiungendo questi farmaci in un tempo successivo rispetto al trattamento con B+A.



Che cosa hanno ottenuto

Si è visto che i farmaci beta-lattamici sono efficaci e aumentano l'efficacia di B+A nei batteri in fase replicativa. Dagli studi di espressione genica risulta evidente che i batteri dormienti e quelli persistenti sono molto simili, da qui la comune maggiore resistenza ai farmaci. Infine, l'aggiunta di farmaci in un tempo successivo rispetto a B+A ne aumenta l'efficacia rispetto all'aggiunta contemporanea.



Che cosa succederà ora

Questo studio apre la strada a un nuovo approccio verso la ricerca di una terapia più efficace, in cui devono essere prese in esame principalmente le forme più resistenti. I modelli presentati devono essere usati per trovare delle combinazioni che siano efficaci su tutte le forme batteriche.

Per saperne di più



Obiettivi

Identificare combinazioni di antibiotici contro il batterio *Mycobacterium abscessus* capaci di agire in tempi brevi. Studiare i meccanismi che rendono i batteri tolleranti ai farmaci

Il gruppo di ricerca prosegue il lavoro iniziato con i precedenti progetti finanziati da Fondazione (FFC#12/2020 e FFC#17/2021) e mira all'ottenimento di nuovi e più efficaci antibiotici, attivi nel contrastare le infezioni da micobatteri non tubercolari (MNT). Tra i MNT, *Mycobacterium abscessus* (Mab) è la specie più isolata nelle infezioni polmonari croniche in soggetti con fibrosi cistica. È stato osservato che Mab, in assenza di ossigeno (cioè in ipossia), passa dalla fase di attiva replicazione (AR) a una non replicativa (NR). Nella fase non replicativa i Mab sono tolleranti ai farmaci (*persisters*). L'obiettivo del progetto è identificare nuove combinazioni di antibiotici per eliminare sia Mab del tipo AR che NR. I ricercatori prenderanno in considerazione diversi antibiotici, anche quelli già disponibili in commercio come per esempio la colistina e gli antibiotici beta-lattamici. Inoltre, studieranno a livello genico i meccanismi responsabili della transizione che porta alla creazione delle cellule *persisters*. Il fine ultimo è identificare almeno una combinazione di antibiotici in grado di uccidere in meno di un mese le cellule di Mab sia AR che NR. Tale combinazione verrà poi ulteriormente studiata in modelli animali e per possibili studi clinici, in modo da riuscire ad accorciare i tempi delle terapie anti-Mab usate in fibrosi cistica.



Risultati

I farmaci beta-lattamici in combinazione con bedaquilina e amikacina si sono dimostrati efficaci *in vitro* sulle forme in fase replicativa di *Mycobacterium abscessus*

Le persone con fibrosi cistica (FC) sono più soggette a infezioni polmonari di vario tipo, tra cui *Mycobacterium abscessus* (Mab). Mab è un batterio ambientale, che in alcune condizioni può colonizzare i polmoni e causare una grave patologia, difficilmente curabile a causa dell'elevata resistenza ai farmaci di questa specie. Inoltre Mab, come molti batteri, può presentarsi in varie forme, in attiva replicazione, dormienti o "persistenti". Le ultime due sono le forme che ostacolano il successo terapeutico, rendendone lo studio particolarmente importante.

I ricercatori hanno usato colture *in vitro* di *M. abscessus* in condizioni di areazione, che stimola la crescita batterica, o di riduzione di ossigeno, in cui i batteri entrano in una forma dormiente. Le tre forme di Mab sono state usate per studiarne la risposta ai farmaci e la fisiologia. Sono stati testati diversi antibiotici, tra cui 3 beta-lattamici, 2 tetracicline e un ossazolidinone, sia sulla forma replicativa che su quella dormiente; da soli e in combinazione con bedaquilina e amikacina (B+A), efficace su Mab. È risultato che i farmaci beta-lattamici sono efficaci e aumentano l'efficacia di B+A nei batteri in fase replicativa.

Inoltre sono state studiate le forme che sopravvivono ai farmaci (*persisters*) dal punto di vista dell'espressione genica. È emerso che i batteri dormienti e quelli persistenti sono molto simili, da qui la comune maggiore resistenza ai farmaci.

Infine, sono stati fatti dei test per verificare quali farmaci siano attivi sulle forme persistenti, aggiungendo i composti in un tempo successivo rispetto al trattamento con B+A. Si è osservato che l'aggiunta di farmaci in un tempo successivo rispetto a B+A ne aumenta l'efficacia rispetto all'aggiunta contemporanea. Questo studio apre la strada a un nuovo approccio verso la ricerca di una terapia più efficace, in cui devono essere prese in esame principalmente le forme più resistenti. I modelli presentati devono essere utilizzati per trovare delle combinazioni che siano efficaci su tutte le forme batteriche.

Rendiconto economico



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#6/2022

Ricerca di combinazioni di farmaci capaci di eliminare *Mycobacterium abscessus* nella fibrosi cistica



Responsabile:

Federico Giannoni

(Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma)



Periodo:

01/09/2022-31/08/2023



Grant assegnato:

€ 70.000



Usato per:

- Materiale di consumo

€ 36.400

- Spese viaggio/convegni

€ 593

- Borse di studio

€ 28.000

€ 64.993



Saldo (usato per altri progetti):

€ 5.007