



**Fondazione per la Ricerca  
sulla Fibrosi Cistica - Onlus**  
*fibrosicisticaricerca.it*



## Progetto FFC#10/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

**La regolazione della virulenza e dell'antibiotico  
resistenza mediata da piccoli RNA come bersaglio  
per lo sviluppo di terapie non tradizionali contro  
*Pseudomonas aeruginosa***



**Chi ha condotto la ricerca:**

*Responsabile:*

**Giovanni Bertoni**

*Università degli Studi di Milano,*

*Dip. di Bioscienze*



**Ricercatori coinvolti: 3**



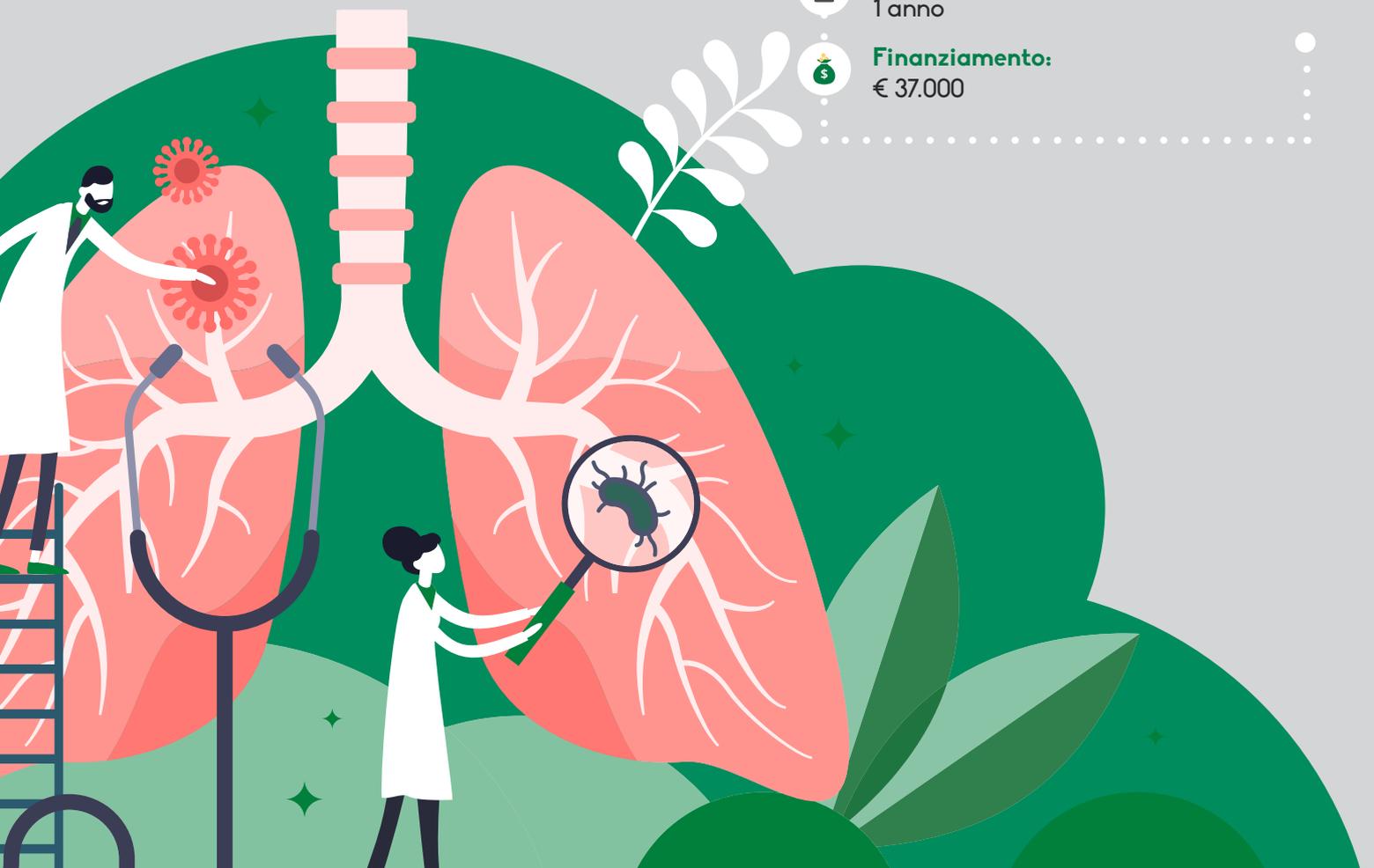
**Qual è la durata dello studio:**

1 anno



**Finanziamento:**

€ 37.000





## Perché è importante

L'aumento delle resistenze agli antibiotici e la difficoltà nel produrre nuovi farmaci antibatterici stimolano la ricerca di strategie antinfettive alternative. Fra queste un ruolo particolare è svolto dalle terapie anti-virulenza dirette contro il DNA dei microbi o contro le tossine da loro prodotte. La virulenza è la capacità di alcuni microrganismi di creare un danno all'organismo che li ospita.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

La virulenza e i processi di resistenza agli antibiotici dei batteri sono regolati da piccoli frammenti di RNA (chiamati sRNA), prodotti dai batteri stessi. In precedenza (progetti FFC#13/2015 e FFC#14/2016) i ricercatori hanno studiato approfonditamente un particolare sRNA di *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) chiamato ErsA. Hanno scoperto che se ErsA viene inattivato attraverso una mutazione, cellule di Pa multiresistenti perdono la virulenza e riacquistano la sensibilità ai principali antibiotici.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

Sono state sviluppate e testate molecole anti-ErsA, chiamate Acidi Nucleici Peptidici (PNA), capaci di bloccare le funzioni di ErsA. In particolare sono state individuate otto molecole anti-ErsA potenzialmente capaci di bloccare la funzione regolatoria di ErsA.



## Che cosa hanno ottenuto

Tra le molecole prodotte, due PNA si sono rivelati in grado di interferire con l'azione di ErsA su un gene bersaglio preso come modello. Ciò dimostra che i PNA, interferendo con ErsA, potrebbero bloccare indirettamente alcuni geni batterici coinvolti nella virulenza e nella resistenza agli antibiotici.



## Che cosa succederà ora

I PNA potrebbero diventare nuovi farmaci con effetto anti-virulenza, con spettro ristretto ma elevata specificità, da usare da soli o in combinazione con antibiotici nel trattamento delle infezioni del polmone da *Pseudomonas aeruginosa*.

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### **Alla ricerca di nuove strategie antinfettive: bloccare i fattori di virulenza dei batteri attraverso i nuovi PNA (Acidi Nucleici Peptidici).**

L'aumento delle resistenze agli antibiotici e la difficoltà nel produrne di nuovi stimolano la ricerca di strategie antinfettive alternative. Fra queste hanno un ruolo particolare le terapie anti-virulenza dirette contro il DNA dei microbi o contro le tossine che producono. La virulenza, cioè la capacità di creare un danno, e i processi di resistenza agli antibiotici dei batteri sono regolati da piccoli frammenti di RNA (chiamati sRNA), prodotti dai batteri stessi. Questo progetto prende origine dai progetti FFC#13/2015 e FFC#14/2016, in cui i ricercatori hanno studiato approfonditamente un particolare sRNA di *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) chiamato ErsA. Hanno scoperto che se inattivato attraverso una mutazione, ceppi (tipi) di Pa multiresistenti perdono la virulenza e riacquistano la sensibilità ai principali antibiotici. L'obiettivo principale di questo progetto pilota è sviluppare e testare molecole anti-ErsA, chiamate Acidi Nucleici Peptidici (PNA), capaci di bloccare le funzioni di ErsA. In prospettiva, questi PNA potrebbero diventare nuovi farmaci con effetto anti-virulenza, con spettro ristretto ma elevata specificità, da usare da soli o in combinazione con antibiotici nel trattamento delle infezioni del polmone da *Pseudomonas aeruginosa*.



### Risultati

#### **Sviluppati 8 acidi nucleici peptidici (PNA) anti-ErsA potenzialmente in grado di inibire la proessione dell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*.**

Questo progetto pilota si è inserito nel filone emergente della ricerca di strategie antimicrobiche alternative, come quelle anti-virulenza o di risensibilizzazione agli antibiotici attualmente in uso, che possano contrastare il sempre crescente aumento delle resistenze e la difficoltà dello sviluppo di nuovi antibiotici. La virulenza e i processi che portano alla resistenza agli antibiotici dei batteri possono essere regolati da piccoli frammenti di RNA (sRNA) prodotti dai batteri stessi. Da studi precedenti finanziati dai progetti FFC#13/2015 e FFC#14/2016, i ricercatori hanno scoperto che l'inattivazione per mutazione di un sRNA di *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) chiamato ErsA porta a una minore produzione di biofilm, fattore importante per la progressione dell'infezione batterica. Il gruppo di ricerca ha anche dimostrato che l'inattivazione di ErsA porta a una ridotta virulenza di Pa nel topo e in ceppi clinici di Pa multiresistenti è stata registrata la riacquisizione della sensibilità ai principali antibiotici. L'obiettivo principale raggiunto in questo progetto è stato quello di aver sviluppato e iniziato a testare otto molecole anti-ErsA, chiamate Acidi Nucleici Peptidici (PNA), potenzialmente capaci di bloccare la funzione regolatoria di ErsA. In particolare, due di questi PNA si sono rivelati in grado di interferire con l'azione di ErsA su un gene bersaglio preso come modello. Ciò dimostra che i PNA, interferendo con ErsA, potrebbero bloccare indirettamente alcuni geni batterici coinvolti nella virulenza e nella resistenza agli antibiotici. In prospettiva, questi PNA potrebbero diventare nuovi farmaci per bloccare l'infezione da Pa, riducendo la virulenza del batterio e rendendo sensibili agli antibiotici quei ceppi di Pa che non riescono a essere eradicati dagli antibiotici attuali.

## Pubblicazioni



The small RNA ErsA impacts the anaerobic metabolism of *Pseudomonas aeruginosa* through post-transcriptional modulation of the master regulator Anr. *Frontiers in Microbiology*, Volume 12, Agosto 2021



ORIGINAL RESEARCH  
published: 20 August 2021  
doi: 10.3389/fmicb.2021.691608



# The Small RNA ErsA Impacts the Anaerobic Metabolism of *Pseudomonas aeruginosa* Through Post-Transcriptional Modulation of the Master Regulator Anr

Silvia Ferrara\*, Riccardo Carrubba, Silvia Santoro and Giovanni Bertoni\*

Department of Biosciences, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

## FUNDING

This work has been supported by the European Commission grant NABATIVI-223670 EUFP7-HEALTH-2007-B (to GB) and Italian Cystic Fibrosis Research Foundation grant FFC#13/2015 (to GB) with the contribution of Gruppo di Sostegno FFC di Sassari Castelsardo and Delegazione FFC di Boschi Sant'Anna Minerbe, grant FFC#14/2016 (to GB) with the contribution of Delegazione FFC di Reggio Calabria and Gruppo di Sostegno FFC di Vigevano, and grant FFC#10/2020 (to GB) with the contribution of Delegazione FFC di Firenze and Delegazione FFC di Prato.

## Rendiconto economico



### FFC#10/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

## La regolazione della virulenza e dell'antibiotico resistenza mediata da piccoli RNA come bersaglio per lo sviluppo di terapie non tradizionali contro *Pseudomonas aeruginosa*

	<i>Periodo:</i> <b>01/09/2020 – 31/08/2021</b>	
	<i>Responsabile:</i> <b>Giovanni Bertoni</b> <i>Università degli Studi di Milano, Dip. di Bioscienze</i>	
	<i>Grant assegnato:</i>	<b>€37.000</b>
	<i>Usato per:</i>	
	• Materiale di consumo	€21.281
	• Borse di studio	€9.000
	• Equipment	€793
		<b>€31.074</b>
	<b>Saldo (usato per altri progetti)</b>	<b>€5.926</b>