



Fondazione per la Ricerca  
sulla Fibrosi Cistica - Onlus  
[fibrosicisticaricerca.it](http://fibrosicisticaricerca.it)



Progetto FFC#12/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

## Nuove combinazioni di farmaci contro le infezioni da micobatteri non tubercolari nella fibrosi cistica



**Chi ha condotto la ricerca:**

Responsabile: **Lanfranco Fattorini**  
Istituto Superiore di Sanità, Roma,  
Dip. di Malattie Infettive

Partner: **Emanuele Borroni**  
Ospedale San Raffaele, Milano,  
Unità patogeni batterici emergenti



**Ricercatori coinvolti: 10**



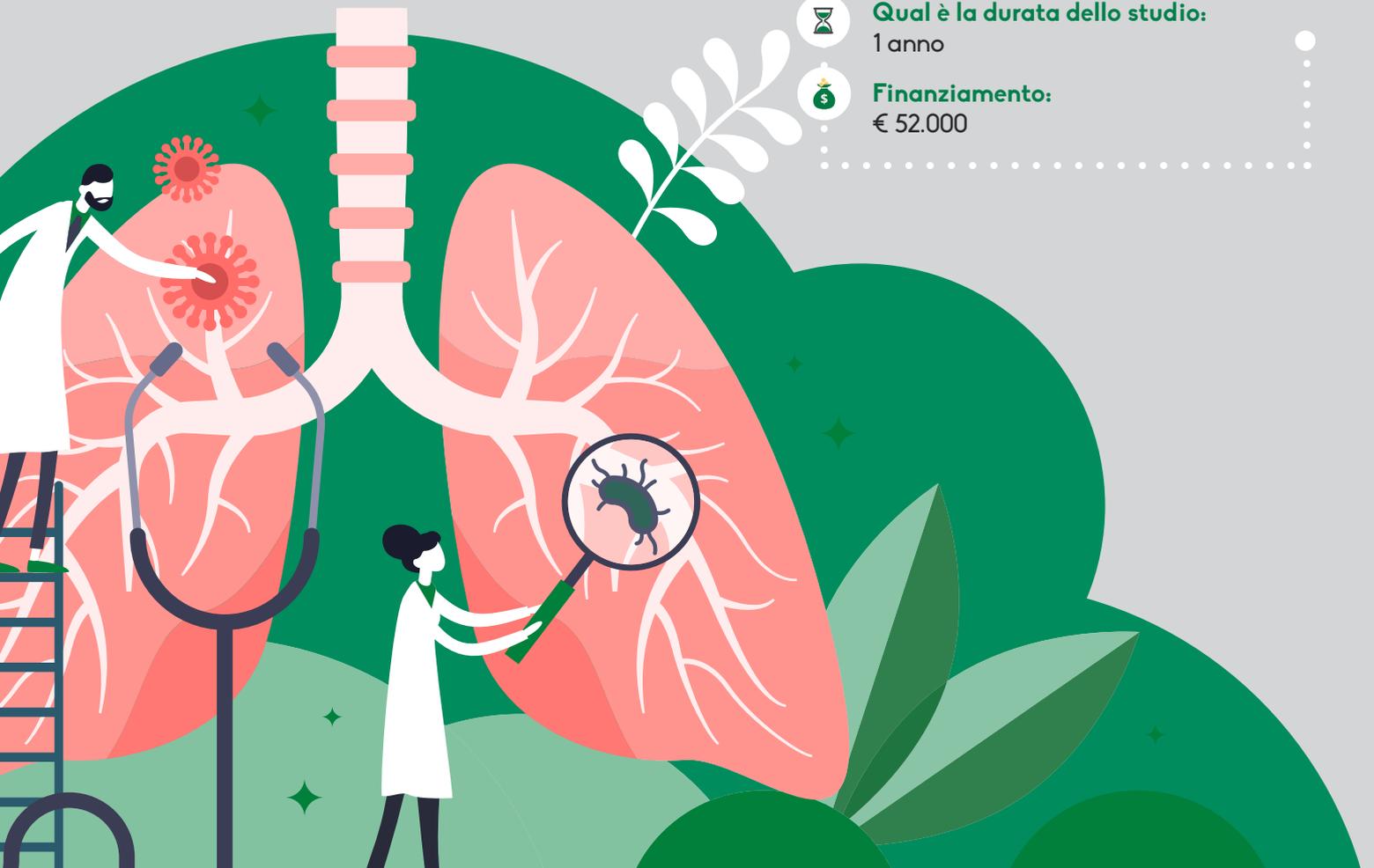
**Qual è la durata dello studio:**

1 anno



**Finanziamento:**

€ 52.000





## Perché è importante

I micobatteri non tubercolari (MNT) possono causare infezioni polmonari croniche in soggetti con fibrosi cistica (FC). *Mycobacterium abscessus* (Mab) e *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) sono le specie più isolate dei MNT.

Gli MNT formano biofilm (aggregazioni di colonie batteriche avvolte in una matrice protettiva) all'interno delle pareti degli alveoli del polmone FC. Quando avvolti nel biofilm, gli MNT non si replicano, assumono lo stato di dormienti e diventano meno sensibili ai farmaci. La terapia per le infezioni da MNT è prolungata e complessa, e non sempre porta all'eradicazione dei micobatteri. È necessario trovare combinazioni di farmaci che colpiscano gli MNT nelle diverse fasi del loro ciclo vitale, anche quella dormiente in cui sono più difficilmente aggredibili.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono stati creati modelli *in vitro* di vari tipi di NMT, sia in fase replicativa che dormiente, provenienti da pazienti con FC. I modelli sono stati usati per testare nuove combinazioni di farmaci, formate da due a quattro composti insieme.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

Si è usato un particolare tipo di *Mycobacterium abscessus*, denominato MAB-10, per testare *in vitro* diverse combinazioni di farmaci (bedaquilina, amikacina, rifabutina, moxifloxacina, clofazimina e metronidazolo) con vari periodi di incubazione (da 14 a più di 49 giorni).



## Che cosa hanno ottenuto

Le cellule di Mab nella fase dormiente (chiamate *dormant persisters*) presenti nel biofilm sono effettivamente più difficili da uccidere rispetto a quelle in fase attiva e replicativa. Si è visto che il trattamento prolungato per periodi superiori a 49 giorni con determinate combinazioni di farmaci potrebbe uccidere non solo le cellule in fase replicativa ma anche quelle in fase dormiente.



## Che cosa succederà ora

L'attività del gruppo di ricerca prosegue con il progetto FFC#17/2021 nel quale il dott. Lanfranco Fattorini, dato il suo pensionamento, passa il coordinamento al dott. Federico Giannoni.

Verranno scelte le combinazioni di farmaci più promettenti valutando la concentrazione minima alla quale i composti sono attivi. La combinazione più efficace verrà testata su modelli animali. Trattandosi di farmaci antibatterici già in uso, il passaggio alla sperimentazione clinica potrebbe essere facilitato.

## Per saperne di più



### Obiettivi

**Cercare nuove associazioni di farmaci per migliorare le terapie contro i micobatteri non tubercolari, dannosi e persistenti nel polmone FC.**

I micobatteri non tubercolari (MNT) possono causare infezioni polmonari croniche in soggetti con fibrosi cistica (FC). *Mycobacterium abscessus* (Mab) e *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) sono le specie più isolate dei MNT. La terapia per le infezioni da MNT è prolungata e complessa, e non sempre porta all'eradicazione degli MNT. Gli MNT formano biofilm (aggregazioni di colonie batteriche avvolte in una matrice protettiva) all'interno delle pareti degli alveoli del polmone FC; quando avvolti nel biofilm, gli MNT non si replicano, assumono lo stato di dormienti e diventano meno sensibili ai farmaci. È necessario trovare combinazioni di farmaci che colpiscano gli MNT anche quando sono in questa fase, oltre che in quella replicativa più conosciuta e aggredibile. Usando una raccolta di MNT proveniente da pazienti FC e messa insieme da 32 laboratori italiani, verranno creati *in vitro* modelli di MNT in fase replicativa e non, e verranno testate contro di loro nuove combinazioni di farmaci (da due a quattro composti insieme). L'obiettivo è trovare almeno una combinazione in grado di uccidere *in vitro* Mab e MAC in qualsiasi fase, per abbreviare le prolungate terapie oggi applicate. Trattandosi di molecole antibatteriche già in uso, la combinazione risultata più efficace potrà essere sperimentata in modelli animali, poiché il passaggio alla sperimentazione clinica potrebbe essere facilitato.



### Risultati

**Ottenute colture *in vitro* di *Mycobacterium abscessus* e testate diverse combinazioni di farmaci con tempi di incubazione crescenti. L'attività procede con il progetto FFC#17/2021.**

Su un particolare tipo di *Mycobacterium abscessus*, denominato MAB-10, sono state testate *in vitro* diverse combinazioni di farmaci con vari periodi di incubazione (da 14 a più di 49 giorni). Le combinazioni contenenti bedaquilina (un nuovo antitubercolare), amikacina, rifabutina, moxifloxacina, clofazimina (anti-lebbra) e metronidazolo (anti-Mab anaerobi) sono state le più promettenti. Quelle contenenti amikacina e bedaquilina sono risultate le più attive sia verso cellule batteriche in fase aerobia (fase nella quale le cellule sono a contatto con l'ossigeno) sia verso cellule in fase dormiente anaerobia.

Dai risultati emersi dalle sperimentazioni, i ricercatori hanno osservato che le cellule di Mab nella fase dormiente (chiamate *dormant persisters*) che vivono nel biofilm sono effettivamente più difficili da uccidere di quelle che si trovano nella fase aerobia. E che probabilmente il trattamento prolungato per periodi superiori ai 49 giorni con determinate combinazioni di farmaci può uccidere sia le cellule nella fase aerobia che quelle in fase dormiente. La scelta delle combinazioni più promettenti sarà eseguita considerando i risultati degli esperimenti che misurano la concentrazione minima alla quale il farmaco è attivo. I dati dell'efficacia dei farmaci in relazione alla durata dell'incubazione potrebbero spiegare il motivo per cui i pazienti con CF infettati da Mab hanno bisogno di mesi di terapia antibiotica. L'attività del gruppo di ricerca prosegue con il progetto FFC#17/2021 nel quale il dott. Lanfranco Fattorini, dato il suo pensionamento, passa il coordinamento al dott. Federico Giannoni.

## Rendiconto economico



### Progetto FFC#12/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

## Nuove combinazioni di farmaci contro le infezioni da micobatteri non tubercolari nella fibrosi cistica



**Periodo:**  
01/09/2020 – 31/08/2021



**Responsabile:**  
**Lanfranco Fattorini**  
*Istituto Superiore di Sanità, Roma, Dipartimento di Malattie Infettive*



**Partner:**  
**Emanuele Borroni**  
*Ospedale San Raffaele, Milano, Unità patogeni batterici emergenti*



**Grant assegnato:** €52.000



**Usato per:**

- Materiale di consumo €33.186
  - Borse di studio €18.800
- €51.986



**Saldo (usato per altri progetti)** €14