



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



Progetto FFC#16/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Bersaglio terapeutico combinato della sfingosina-1-fosfato-lisasi dell'ospite e del patogeno come strategia antimicrobica nella fibrosi cistica



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile:

Barbara Cellini

Università degli Studi di Perugia,

Dip. di Medicina Sperimentale



Ricercatori coinvolti: 9



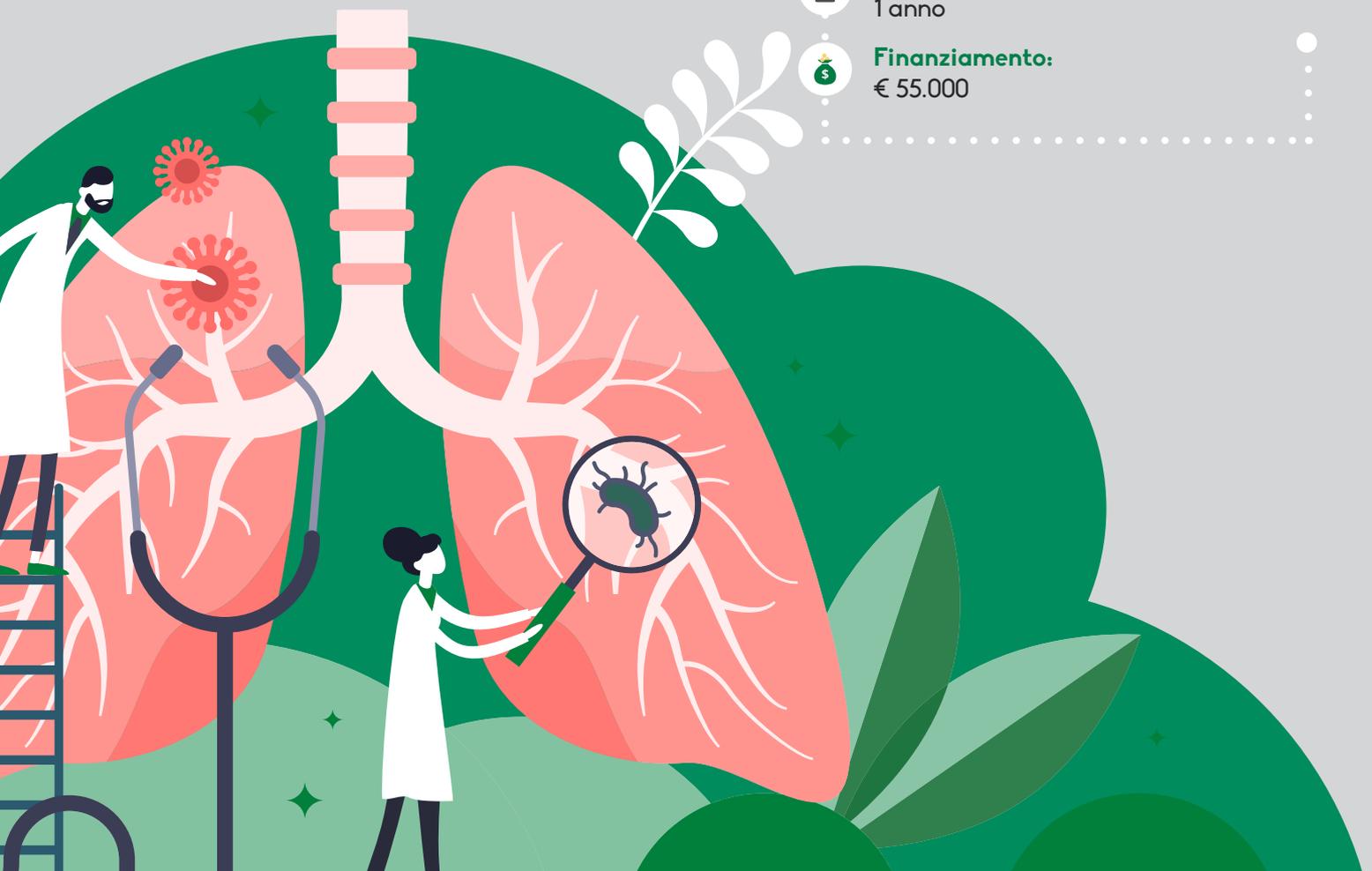
Qual è la durata dello studio:

1 anno



Finanziamento:

€ 55.000





Perché è importante

L'infezione da parte del microscopico fungo *Aspergillus fumigatus* può avere effetti gravi nei pazienti con fibrosi cistica (FC). I farmaci antifungini disponibili hanno importanti effetti collaterali, da qui la priorità dello sviluppo di nuovi approcci terapeutici per combattere tali infezioni nelle persone con FC.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Gli sfingolipidi sono particolari tipi di molecole grasse coinvolte in diversi processi biologici fondamentali in una cellula. Nelle persone con fibrosi cistica il metabolismo degli sfingolipidi è alterato: ciò favorisce l'infiammazione e aumenta la suscettibilità alle infezioni polmonari.

Esiste un enzima coinvolto nel metabolismo degli sfingolipidi e presente sia nell'uomo sia nel fungo che, se inibito, ha effetti positivi nel malato ed effetti negativi sui patogeni come l'*Aspergillus fumigatus*. L'enzima si chiama sfingosina-1-fosfato-lisasi, o SPL.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Sono stati usati inibitori già noti di SPL per verificare gli effetti dell'inibizione sia *in vitro* sul fungo, sia *in vivo* su modelli animali sia *ex vivo* su cellule bronchiali provenienti da persone con FC successivamente infettate con il fungo.



Che cosa hanno ottenuto

L'inibizione dell'enzima SPL ha portato a un aumento dei livelli di un composto chiamato sfingosina-1-fosfato (S1P). L'aumento di S1P da un lato potenzia le difese dell'organismo ospite dall'altro è tossico per il fungo patogeno.



Che cosa succederà ora

Una volta individuati gli inibitori di SPL più promettenti, le molecole andranno ottimizzate per consentire una somministrazione diretta nei polmoni. Con un solo farmaco si potrebbe contemporaneamente migliorare la risposta immunitaria del paziente, riducendo lo stato infiammatorio cronico che caratterizza i polmoni delle persone con FC, e indebolire il patogeno.

Per saperne di più



Obiettivi

Con un solo farmaco migliorare la risposta immunitaria del malato FC e indebolire il fungo *Aspergillus fumigatus*.

L'infezione da parte del microscopico fungo *Aspergillus fumigatus* può avere effetti gravi nei pazienti con fibrosi cistica (FC). I farmaci antifungini disponibili hanno importanti effetti collaterali, da qui la priorità dello sviluppo di nuovi approcci terapeutici per combattere tali infezioni nelle persone con FC. Una strategia potrebbe consistere nell'individuare un bersaglio terapeutico che determini effetti positivi nell'ospite (il malato) e effetti negativi sul patogeno (il fungo). La sfingosina-1-fosfato-lisasi (SPL) è un enzima coinvolto nel metabolismo degli sfingolipidi (una categoria di grassi), presente sia nell'uomo sia nel fungo, che si presta bene a quest'obiettivo. Infatti, nei pazienti FC il metabolismo degli sfingolipidi è alterato e ciò favorisce l'infiammazione e aumenta la suscettibilità alle infezioni polmonari. L'inibizione di SPL potrebbe portare un vantaggio a questi soggetti. Allo stesso tempo, l'inibizione di SPL nell'*Aspergillus* ha effetti tossici. Nell'ambito del progetto, i ricercatori useranno inibitori già noti di SPL ed eseguiranno prove sperimentali *in vitro*, *in vivo* (modelli animali) ed *ex vivo* (cellule bronchiali primarie FC) per verificarne gli effetti. Gli inibitori più promettenti verranno poi preparati in modo da consentire una somministrazione diretta nei polmoni. Con un solo farmaco si potrebbe contemporaneamente migliorare la risposta immunitaria del paziente e indebolire il patogeno.



Risultati

Identificate molecole in grado ridurre l'infiammazione e di proteggere da infezioni fungine.

Grazie alla collaborazione di ricercatori con competenze complementari nell'ambito della immunologia, biochimica e chimica farmaceutica, il progetto ha portato all'identificazione di molecole che da un lato potenziano le difese immunitarie del paziente con fibrosi cistica (FC), e dall'altro riducono gli effetti dei funghi patogeni, come *Aspergillus fumigatus*. La doppia azione deriva dalla capacità di queste molecole di legarsi a un enzima presente sia nell'ospite sia in *A. fumigatus*, coinvolto nel metabolismo di una specifica classe di lipidi, gli sfingolipidi. Si è visto che le molecole individuate sono in grado di inibire l'attività dell'enzima causando un aumento nei livelli di un composto chiamato sfingosina-1-fosfato (S1P). Questi risultati confermano ed estendono dati precedenti secondo cui l'aumento di S1P potenzia le difese dell'organismo ospite ma è tossico per il fungo patogeno. Il progetto è stato svolto dapprima mediante strumenti bioinformatici per l'identificazione di molecole con una doppia azione sull'enzima dell'ospite e del fungo. Successivamente, sono stati sviluppati tutti gli strumenti necessari per valutare l'efficacia delle molecole individuate, partendo dall'enzima purificato sia dell'ospite che del fungo e testandolo in sistemi di coltura *in vitro*, sia del fungo da solo sia delle cellule epiteliali bronchiali di pazienti FC infettate con il fungo, e in modelli *in vivo* di topi FC. Le molecole identificate da questo studio rappresentano la base per il futuro sviluppo di farmaci, la cui importanza nella terapia di pazienti FC è duplice: in primo luogo, ridurre lo stato infiammatorio cronico che caratterizza i polmoni di pazienti FC e prevenire o proteggere dallo sviluppo di infezioni fungine; in secondo luogo, ridurre il carico terapeutico grazie all'uso di un singolo farmaco con molteplici azioni benefiche sul paziente FC.



Abstract presentati a congressi scientifici



Dual targeting of host and fungal sphingosine-1-phosphate lyase as antifungal strategy in cystic fibrosis, *North American Cystic Fibrosis Conference, Novembre 2021*

Rendiconto economico



FFC#16/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

Bersaglio terapeutico combinato della sfingosina-1-fosfato-lisasi dell'ospite e del patogeno come strategia antimicrobica nella fibrosi cistica

 Periodo: 01/09/2020 – 30/09/2021	
 Responsabile: Barbara Cellini <i>Università degli Studi di Perugia, Dipartimento di Medicina Sperimentale</i>	
 Grant assegnato:	€55.000
 Usato per:	
• Materiale di consumo	€30.639
• Borse di studio	€20.600
• Consulenze scientifiche	€350
	€54.978
 Saldo (usato per altri progetti)	€3.389