



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



## Progetto FFC#11/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

# L'alterazione dei segnali del *quorum sensing* di *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti con fibrosi cistica quale nuova frontiera di terapia antimicrobica



**Chi ha condotto la ricerca:**

*Responsabile:*

**Paola Brun**

*Università degli Studi di Padova,*

*Dip. di Medicina Molecolare*



**Ricercatori coinvolti: 10**



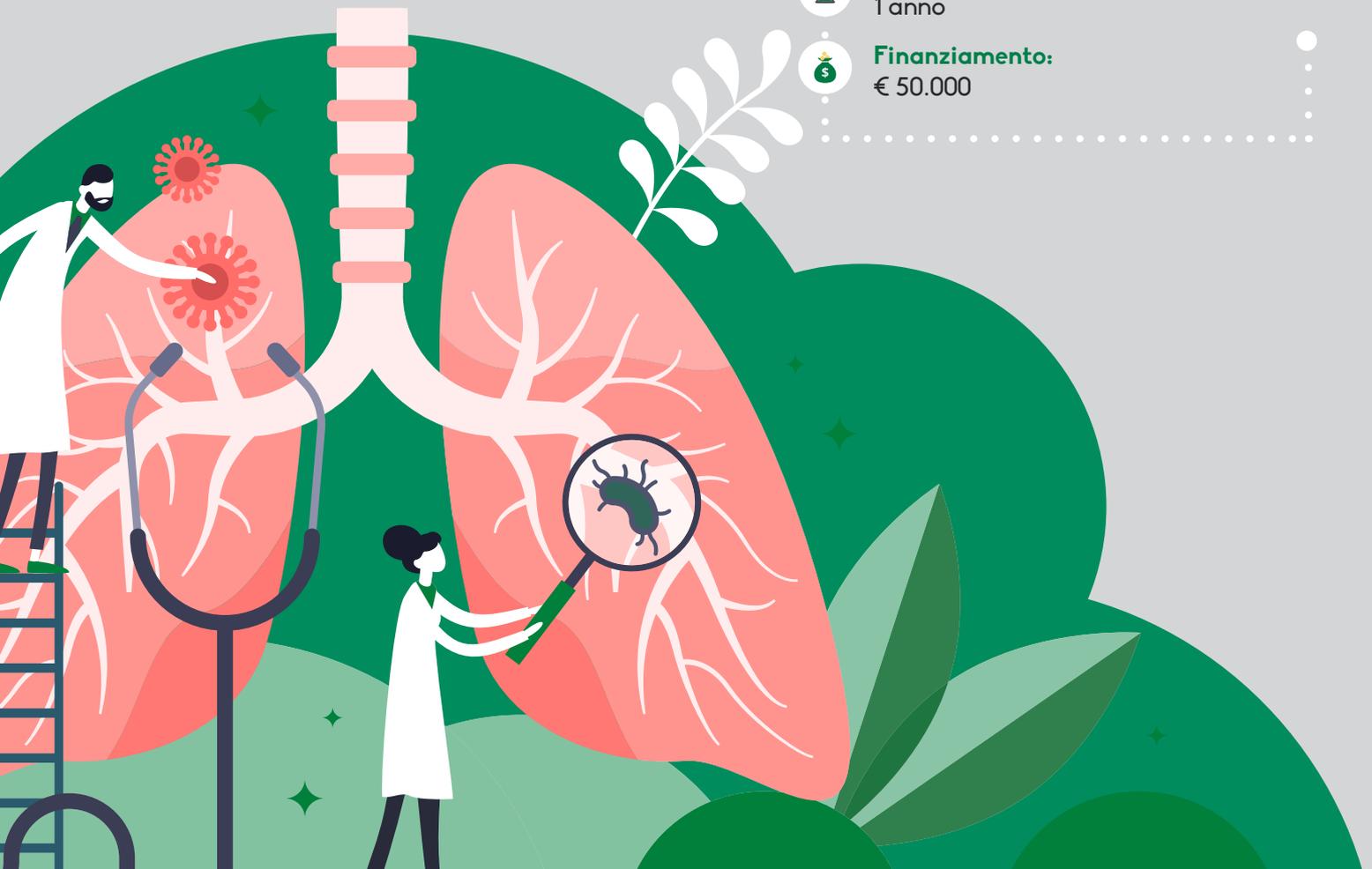
**Qual è la durata dello studio:**

1 anno



**Finanziamento:**

€ 50.000





## Perché è importante

Il principale problema della terapia antibiotica in fibrosi cistica (FC) è la rapida comparsa di batteri resistenti che rendono inefficaci i trattamenti farmacologici. Tra i nuovi approcci per sconfiggere le infezioni batteriche c'è sempre più interesse verso le strategie che mirano non tanto a uccidere i batteri resistenti attraverso i farmaci quanto a colpire i meccanismi con cui questi batteri provocano danni all'organismo che li ospita.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

I batteri comunicano tra loro attraverso particolari segnali chimici che, assieme, costituiscono il cosiddetto sistema di *quorum sensing*. Grazie a questo sistema i batteri regolano la formazione di un biofilm che li protegge dall'ambiente circostante e la produzione di fattori di virulenza (tossine ed enzimi che danneggiano i tessuti dell'ospite); inoltre sono in grado di creare un ambiente favorevole alla crescita di altri patogeni. Inibendo o interferendo con il sistema di *quorum sensing* si potrebbe limitare la capacità dei batteri di provocare infezioni in fibrosi cistica.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

È stato preso in esame un gruppo di 100 molecole già approvate dalla Food and Drug Administration (FDA, l'agenzia regolatoria statunitense) per il trattamento di varie malattie e sono stati condotti test di laboratorio *in vitro* su cellule batteriche di *Pseudomonas aeruginosa* per verificare la capacità delle molecole di inibire il *quorum sensing* batterico.



## Che cosa hanno ottenuto

Tra le 100 diverse sostanze studiate sono stati identificati due farmaci, Azaperone e MK-8245, che si sono dimostrati particolarmente attivi nel ridurre i fattori di virulenza in *P. aeruginosa*, sopprimendo la capacità del batterio di invadere i tessuti dell'ospite e di produrre biofilm. Gli effetti di anti-virulenza di Azaperone e MK-8245 sono stati confermati in diversi tipi di *P. aeruginosa* provenienti da soggetti con fibrosi cistica.



## Che cosa succederà ora

I risultati ottenuti indicano che ci sono farmaci già usati in clinica che possono agire come inibitori del *quorum sensing* di *P. aeruginosa*. Essendo già usati in clinica, la loro tossicità e sicurezza è già stata valutata e ciò li rende potenzialmente "pronti all'uso" per le infezioni in FC. Inoltre, grazie all'analisi delle caratteristiche chimiche di questi due farmaci, sarà possibile sviluppare nuove molecole utili al trattamento delle infezioni respiratorie in fibrosi cistica.

## Per saperne di più



### Obiettivi

**Ricerca di nuove strategie antinfettive: disarmare la comunità dei batteri patogeni tagliando loro le vie di comunicazione (il sistema *quorum sensing*).**

Il principale problema della terapia antibiotica in fibrosi cistica (FC) è la rapida comparsa di batteri resistenti che rendono inefficaci i trattamenti. L'interesse dei ricercatori di questo progetto si rivolge a un nuovo approccio non più basato sull'uccisione dei microbi mediante l'uso di antibiotici, ma sul disarmare la loro patogenicità, mediata dai segnali chimici che essi stessi producono. Questi segnali chimici rappresentano il linguaggio che permette alle varie specie batteriche di comunicare tra loro e costituiscono il cosiddetto sistema di *quorum sensing*. Grazie a questo meccanismo i batteri sono in grado di regolare la formazione di biofilm, la produzione di fattori di virulenza (tossine ed enzimi che danneggiano i tessuti dell'ospite) e di creare un ambiente favorevole alla crescita di altri patogeni. Il progetto si propone di sviluppare e testare nuove molecole in grado di interferire con il *quorum sensing* di *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) e altri batteri, impedendone l'azione. I test delle molecole verranno prima effettuati in vitro e le più promettenti verranno testate su ceppi di *P. aeruginosa* isolati da persone con FC. Si tratta di una nuova strategia che in prospettiva rappresenta un campo assai promettente per contrastare le infezioni da Pa.



### Risultati

**Identificati e testati farmaci già usati in clinica per il trattamento di altre malattie in grado di inibire il *quorum sensing* di *Pseudomonas aeruginosa*.**

Attraverso test preliminari *in vitro* condotti su una libreria (gruppo) di 100 molecole, i ricercatori hanno identificato le caratteristiche strutturali fondamentali per inibire il sistema di *quorum sensing* dei batteri, ovvero un meccanismo fatto da segnali chimici che i batteri come *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), usano per comunicare tra loro. I ricercatori hanno quindi studiato librerie di composti approvati dalla Food and Drug Administration (FDA, l'agenzia regolatoria statunitense) per il trattamento di malattie diverse e hanno identificato due farmaci, Azapezone e MK-8245, come i più attivi nel ridurre i fattori di virulenza in *P. aeruginosa*. Si è visto che i due composti sono in grado di sopprimere la capacità del batterio di invadere i tessuti dell'ospite e produrre biofilm. È importante segnalare che i due farmaci controllano anche i segni di infezione da *P. aeruginosa* nell'insetto *Galleria mellonella*, un modello sperimentale usato per testare composti antimicrobici. I ricercatori hanno confermato gli effetti di anti-virulenza dei due farmaci in 23 ceppi clinici (tipi) di Pa provenienti da soggetti con fibrosi cistica. I risultati ottenuti validano l'uso di farmaci come inibitori del *quorum sensing* di *P. aeruginosa* e forniscono presupposti utili per nuovi trattamenti delle infezioni respiratorie nella fibrosi cistica.

## Publicazioni



Phenolic Derivatives Disrupt Quorum-sensing Coordinate Expression Of Virulence Factors In *Pseudomonas Aeruginosa*, *Frontiers in Pharmacology*, Volume 13, Settembre 2022

# A novel phenolic derivative inhibits AHL-dependent quorum sensing signaling in *Pseudomonas aeruginosa*

Giulia Bernabè<sup>1</sup>, Giovanni Marzaro<sup>2</sup>, Giuseppe Di Pietra<sup>1</sup>, Ana Otero<sup>3</sup>, Massimo Bellato<sup>4</sup>, Anthony Pauletto<sup>1</sup>, Melania Scarpa<sup>5</sup>, Stefania Sut<sup>2</sup>, Adriana Chilin<sup>2</sup>, Stefano Dall'Acqua<sup>2</sup>, Paola Brun<sup>1†\*</sup> and Ignazio Castagliuolo<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Medicine, University of Padua, Padua, Italy, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padua, Padua, Italy, <sup>3</sup>Departamento de Microbiología e Parasitología, Facultad de Biología-CIBUS, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, <sup>4</sup>Department of Information Engineering, University of Padua, Padua, Italy, <sup>5</sup>Laboratory of Advanced Translational Research, Veneto Institute of Oncology IOV-IRCCS, Padua, Italy

## Funding

Italian Ministry of Education, Universities and Research Grants to IC and PB. The Italian Cystic Fibrosis Research Foundation (FFC) n. FFC#11/2020 to PB. Cariparo Excellence Project "Restoring Antibiotic sensitivity in Bacteria: A synthetic biology approach (ReActing)" n. 59576.



## Abstract presentati a congressi scientifici



Phenolic Derivatives Disrupt Quorum-sensing Coordinate Expression Of Virulence Factors In *Pseudomonas Aeruginosa*, *Word Microbe Forum*, Giugno 2021

## Rendiconto economico



### FFC#11/2020

Terapie dell'infezione broncopolmonare

## L'alterazione dei segnali del *quorum sensing* di *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti con fibrosi cistica quale nuova frontiera di terapia antimicrobica



*Periodo:*  
01/09/2020 – 31/08/202



*Responsabile:*  
**Paola Brun**  
*Università degli Studi di Padova, Dip. di Medicina Molecolare*



*Grant assegnato:* €50.000



*Usato per:*

- Materiale di consumo €7.888
  - Borse di studio €18.000
  - Consulenze scientifiche €702
- €26.590



**Saldo (usato per altri progetti) €23.410**