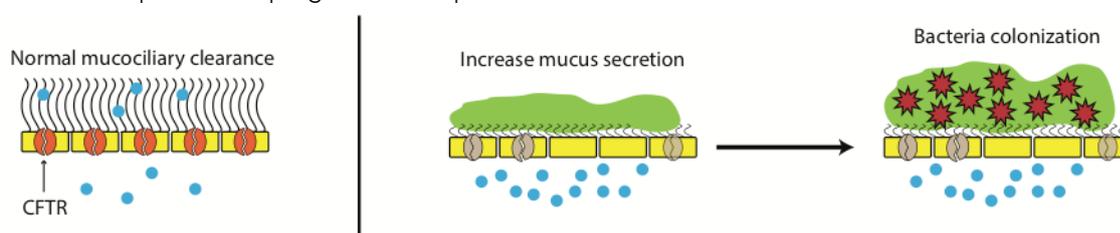


LA FIBROSI CISTICA: dallo studio del microbioma verso approcci futuri di medicina personalizzata per la cura dei pazienti

La **Fibrosi Cistica** è una malattia genetica che colpisce principalmente l'apparato respiratorio, ma anche quello digerente e quello riproduttivo, con l'incidenza di un neonato su 2500. Nei soggetti affetti da questa malattia, il difetto di funzionalità del gene CFTR che codifica per la proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) comporta un ridotto flusso di acqua e sali dentro e fuori la cellula in una serie di organi. Nei polmoni, ciò porta ad un accumulo di secrezioni mucose spesse ed eccessivamente viscosi che, in molti pazienti, possono provocare infezioni polmonari croniche e danno polmonare progressivo che porta infine alla morte.

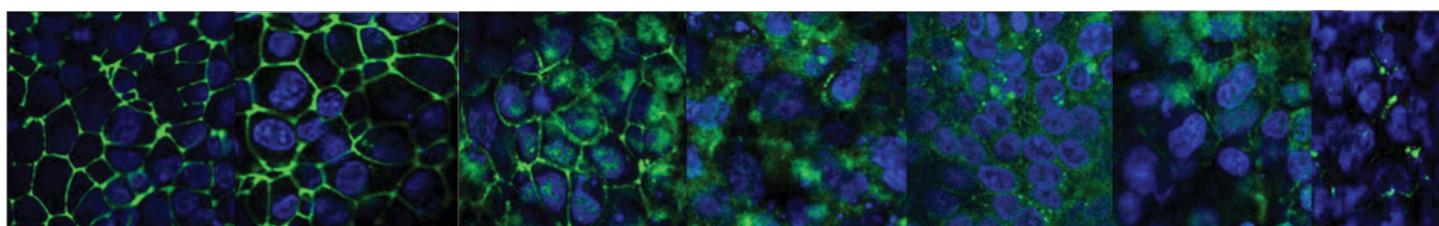
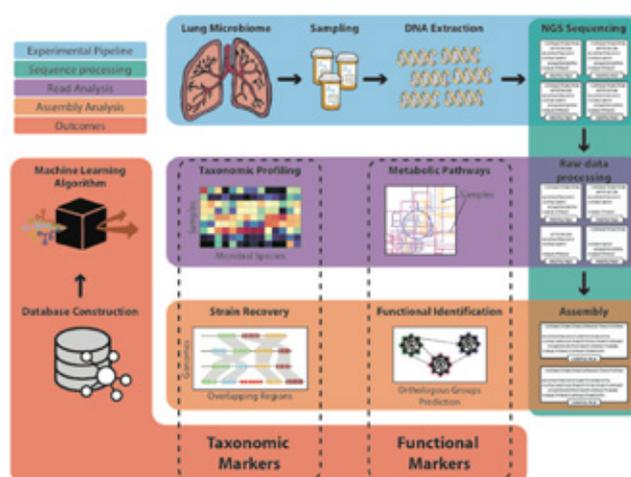


La maggior parte dei pazienti affetta da FC sviluppa infezioni polmonari che coinvolgono diverse specie microbiche. L'avanzamento della malattia polmonare è prevalentemente correlato al tipo di microorganismi che colonizzano le vie respiratorie. Rispetto ai tradizionali metodi colturali utilizzati finora, il sequenziamento del DNA, in combinazione con l'analisi bioinformatica dei dati, ha permesso di individuare microorganismi "sconosciuti", consentendo una mappatura più accurata dell'ambiente microbico polmonare.

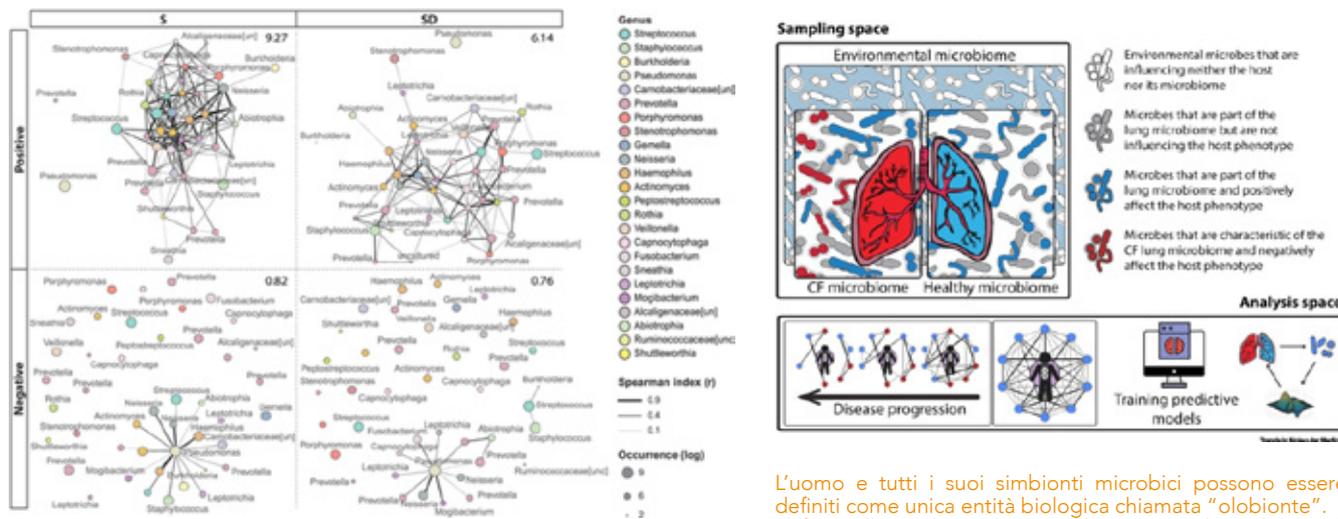
ENEA: Progetti finanziati dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC)

Per "microbioma" respiratorio si intende l'insieme dei microrganismi, dotati di specifico patrimonio genetico, presenti nelle vie aeree dei pazienti FC. Tra questi pazienti vi sono quelli che nonostante il trattamento terapeutico presentano una rapida e severa diminuzione della funzionalità respiratoria. L'impiego di tecnologie molecolari (classiche e di ultima generazione) ha portato alla scoperta di nuovi microrganismi coinvolti nella malattia polmonare e di nuovi geni che li caratterizzano.

La metagenomica è una branca della genomica che studia simultaneamente una comunità complessa di microrganismi presenti in un campione, evitando la crescita su terreni selettivi. L'analisi metagenomica ha reso possibile identificare ogni singolo microorganismo facente parte della comunità microbica, ma soprattutto, permette di studiare come i vari microrganismi interagiscono tra loro e con l'ambiente (ecologia microbica) e, non in ultimo, studiare le funzioni specifiche di quella comunità.



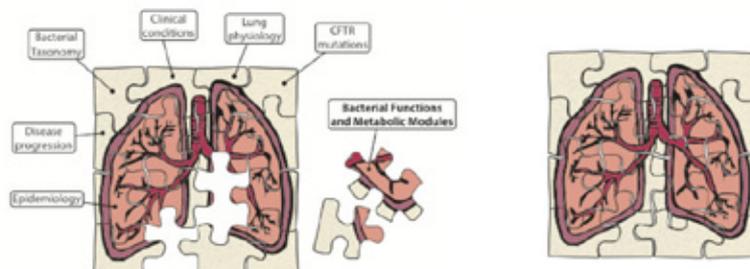
Con quattro progetti successivi finanziati dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC#8/2012 - FFC#10/2014 - FFC#14/2015 - FFC#19/2017, www.fibrosicisticaricerca.it) e coordinati dall'ENEA, il team di ricerca ha caratterizzato il microbioma polmonare di individui FC diversi per età, sesso, funzionalità respiratoria, mutazione CFTR, trattamento antimicrobico. I risultati ottenuti indicano che nel polmone FC è insediata una comunità polimicrobica più vasta di quanto non si ritenesse e che le caratteristiche di questa comunità variano a seconda dell'andamento della malattia.



La figura illustra le correlazioni positive e negative tra i microorganismi identificati nel microbiota respiratorio di pazienti stabili (S) e con un severo declino della funzione polmonare (SD) (Bacci et al. 2016 PlosOne 11(6): e0156807)

L'uomo e tutti i suoi simbionti microbici possono essere definiti come unica entità biologica chiamata "olobionte". La figura illustra il microbioma polmonare (in alto) e il network delle interazioni tra i microorganismi e l'ospite (in basso) (Bevino et al. 2019 Trends Molecular Medicine <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.07.008>)

L'analisi metagenomica ha messo in luce un elevato grado di resilienza del microbioma polmonare delle vie aeree e una colonizzazione paziente-specifica fino al livello di ceppo. I geni associati a vie metaboliche microbiche (inclusi i geni codificanti i sistemi di antibiotico-resistenza) si sono rivelati specifici per il paziente; da qui la necessità di sviluppare in futuro approcci terapeutici personalizzati basati sul microbioma delle vie aeree del paziente. L'analisi della composizione del microbioma polmonare e intestinale murino permetterà di porre le basi per lo sviluppo di nuovi approcci basati sulla manipolazione del microbioma ai fini del ripristino di una comunità microbica "stabile e sicura". Queste conoscenze costituiscono la base per la messa a punto di nuove strategie contro le infezioni respiratorie FC.



L'analisi metagenomica permette di completare il puzzle polmonare (Bacci et al. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 1654).

Gianni Mastella, direttore scientifico della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica ha dichiarato che: "L'importanza del nuovo filone di ricerca che abbiamo finanziato sta in due aspetti, lo studio del microbioma in un ambito nuovo come quello polmonare e l'applicazione di tecniche di genetica molecolare di ultima generazione in una malattia come la fibrosi cistica, dove lo stato del polmone gioca un ruolo chiave" (Art. Repubblica 2 agosto 2016).

www.repubblica.it/salute/ricerca/2016/08/02/news/dallo_studio_del_microbioma_identificata_un_arma_per_combattere_la_fibrosi_cistica-145198561/

