



## AREA 1

### Terapie e approcci innovativi per correggere il difetto di base, genetica



#### Progetto FFC#6/2021

Ottimizzazione della previsione delle risposte cliniche ai modulatori della CFTR utilizzando le cellule primarie nasali in condizioni che rispecchiano lo stato infiammatorio del paziente FC



#### Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Onofrio Laselva**  
(Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia)



Partner: **Enza Montemitro** (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma),  
**Graziano Pesole** (Dip. di Bioscienze, biotecnologie e biofarmaceutica, Università degli Studi Aldo Moro, Bari)



Ricercatori coinvolti: 15



Qual è la durata dello studio: 2 anni

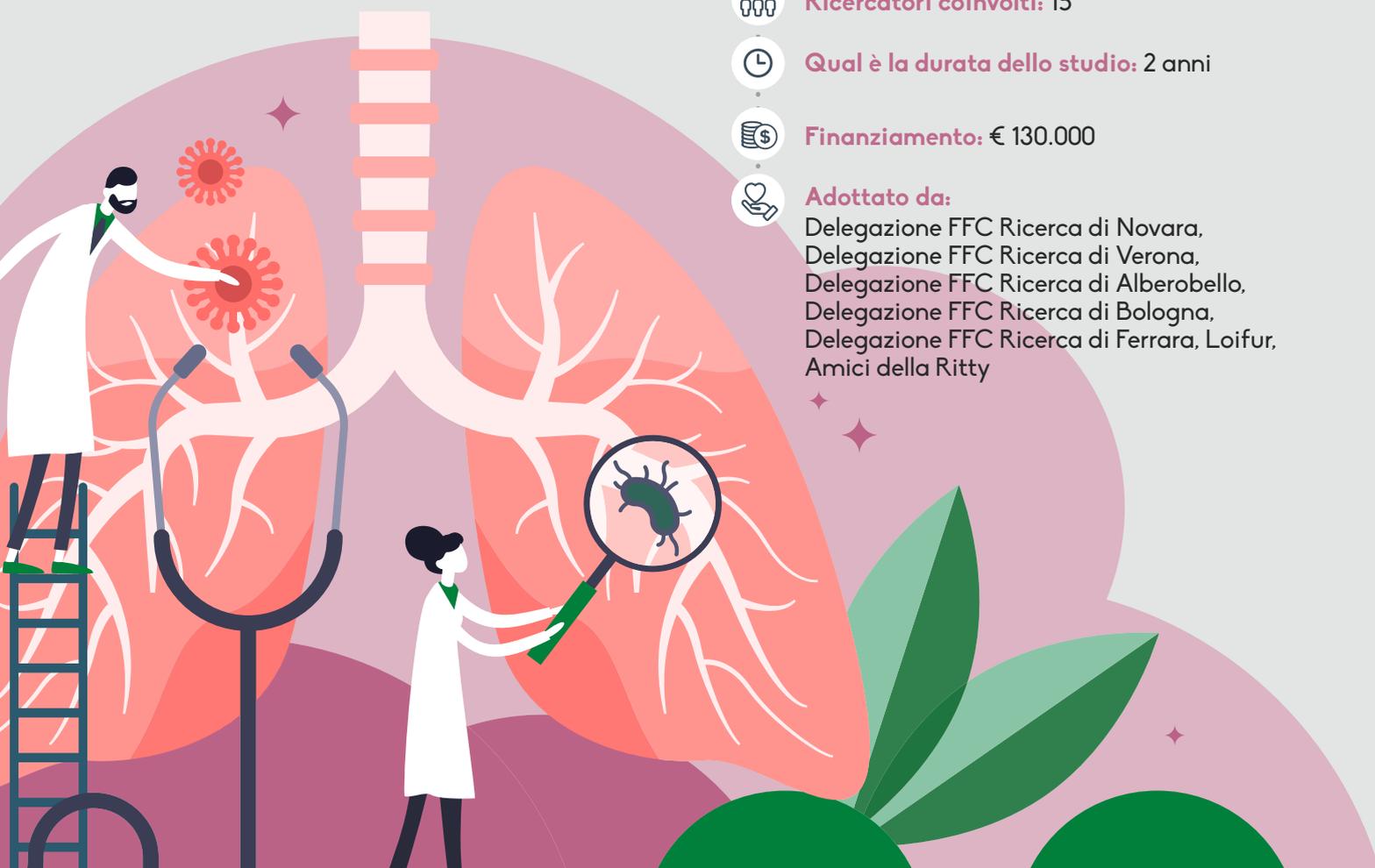


Finanziamento: € 130.000



#### Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Novara,  
Delegazione FFC Ricerca di Verona,  
Delegazione FFC Ricerca di Alberobello,  
Delegazione FFC Ricerca di Bologna,  
Delegazione FFC Ricerca di Ferrara, Loifur,  
Amici della Ritty





## Perché è importante

L'infezione cronica e l'infiammazione sono le cause primarie del declino della funzionalità polmonare nelle persone con fibrosi cistica (FC). Il farmaco modulatore Kaftrio ha migliorato notevolmente la qualità della vita di molte persone con FC, tuttavia studi clinici hanno mostrato risposte variabili tra individuo e individuo. Questa variabilità potrebbe essere dovuta all'infiammazione polmonare indotta dall'infezione ricorrente del batterio *P. aeruginosa* che si riscontra nelle persone con FC.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono state isolate cellule di *P. aeruginosa* da campioni di espettorato o lavaggio broncoalveolare di persone con FC con mutazione F508del. Dagli stessi individui sono state raccolte anche cellule epiteliali nasali mediante una tecnica non invasiva di *brushing* nasale.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

È stato misurato il recupero della funzione di CFTR a seguito del trattamento con il Kaftrio *in vitro* nelle cellule epiteliali nasali ottenute da persone con FC e infettate da diversi tipi di batteri *P. aeruginosa*, isolati dagli stessi individui. Inoltre, è stata studiata la risposta infiammatoria dei singoli campioni infettati dai batteri, misurando i livelli di particolari molecole infiammatorie, chiamate citochine.



## Che cosa hanno ottenuto

Si è dimostrato che l'infezione da *P. aeruginosa* induce una risposta infiammatoria variabile nelle cellule nasali di soggetti diversi. Inoltre, si è visto che l'infezione batterica riduce *in vitro* l'efficacia dei modulatori di CFTR. Tale riduzione è variabile da soggetto a soggetto, suggerendo che la variabilità di Kaftrio osservata in clinica possa dipendere anche dallo stato infettivo e infiammatorio del paziente.



## Che cosa succederà ora

Comprendere il ruolo dell'infezione e della risposta infiammatoria nel recupero della funzione della CFTR mutata mediato dai modulatori potrebbe fornire importanti informazioni per migliorare la previsione della risposta clinica. Studiare *in vitro* la risposta dei singoli individui ai modulatori di CFTR in condizioni di infezione batterica potrebbe permettere di personalizzare la terapia antinfiammatoria e incrementare l'efficacia di Kaftrio.

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### Studio dell'efficacia dei modulatori in concomitanza dell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* e valutazione del ruolo delle citochine pro-infiammatorie

L'efficacia di uno dei farmaci disponibili per il trattamento della fibrosi cistica (FC) come Orkambi (lumacaftor-ivacaftor) è ridotta se è concomitante l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. Lo scopo del progetto è quello di studiare l'efficacia di vecchi e nuovi modulatori in cellule primarie epiteliali nasali (HNE) in presenza di ceppi clinici di *P. aeruginosa* isolati dalle corrispondenti persone con FC. Ulteriori obiettivi del progetto sono relativi all'azione delle citochine, che è stato dimostrato avere un ruolo nella fisiopatologia della fibrosi cistica. Il gruppo di ricerca si prefigge infatti di determinare la quantità di citochine rilasciate, come la IL-17A, che è una proteina secreta dal sistema immunitario che è stata identificata nell'espettorato di persone con FC, di valutarne i livelli di espressione genica e di studiarne il pathway di segnalazione intracellulare. Lo studio sarà condotto su HNE di 15 persone con FC con F508del e altre mutazioni rare infettate da ceppi clinici di *P. aeruginosa* isolati dalle stesse persone con FC. I risultati del progetto potrebbero fornire informazioni utili per ottimizzare la previsione delle risposte cliniche ai modulatori della CFTR.



### Risultati

#### Le infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* riducono *in vitro* l'efficacia dei modulatori di CFTR in maniera variabile a seconda del tipo di batterio presente

L'infezione cronica e l'infiammazione sono le cause primarie del declino della funzionalità polmonare nelle persone con fibrosi cistica (FC). Il Kaftrio è un farmaco innovativo approvato per le persone con la mutazione di CFTR più comune, la F508del. Nonostante il Kaftrio abbia migliorato notevolmente la qualità della vita di molte persone con FC, studi clinici hanno mostrato risposte al farmaco variabili tra individuo e individuo. Questa variabilità potrebbe essere dovuta all'infiammazione polmonare indotta dall'infezione ricorrente da *P. aeruginosa* che si riscontra comunemente nelle persone con FC. In questo studio, sono state isolate cellule di *P. aeruginosa* dai campioni di espettorato o lavaggio broncoalveolare di persone con FC e mutazione F508del. Dagli stessi individui sono state raccolte anche cellule epiteliali nasali mediante una tecnica non invasiva di *brushing* nasale.

Nelle cellule epiteliali nasali ottenute da persone con FC e infettate *in vitro* con batteri *P. aeruginosa* isolati dagli stessi individui è stato misurato il recupero della funzione di CFTR a seguito del trattamento con il Kaftrio. Inoltre, è stata studiata la risposta infiammatoria dei singoli campioni infettati dai batteri, misurando i livelli di particolari molecole infiammatorie, chiamate citochine.

Si è visto che l'infezione da *P. aeruginosa* induce una risposta infiammatoria variabile nelle cellule nasali di soggetti diversi e riduce l'efficacia dei modulatori nel recuperare la funzione di CFTR. I ricercatori hanno inoltre osservato che tale riduzione è variabile da paziente a paziente e spazia tra il 10% e il 65% a seconda del tipo di batterio *P. aeruginosa* presente. Ciò suggerisce che la variabilità di risposta al Kaftrio osservata in clinica può dipendere in parte dallo stato infettivo e infiammatorio del paziente.



## Per saperne di più



Comprendere il ruolo dell'infezione e della risposta infiammatoria nel recupero della funzione della CFTR mutata potrebbe fornire importanti informazioni per migliorare la previsione della risposta clinica al Kaftrio. In quest'ottica, studiare *in vitro* la risposta dei singoli individui ai modulatori di CFTR in condizioni di infezione batterica, potrebbe permettere di personalizzare la terapia antinfiammatoria e incrementare l'efficacia di Kaftrio.

## Rendiconto economico



### AREA 1

#### Terapie e approcci innovativi per correggere il difetto di base, genetica

##### Progetto FFC#6/2021

**Ottimizzazione della previsione delle risposte cliniche ai modulatori della CFTR utilizzando le cellule primarie nasali in condizioni che rispecchiano lo stato infiammatorio del paziente FC**



**Responsabile:**

**Onofrio Laselva**

(Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia)



**Periodo:**

01/09/2021-31/10/2023



**Grant assegnato:**

€ 130.000



**Usato per:**

- Materiale di consumo € 107.094
- Spese viaggio/convegni € 5.176
- Borse di studio € 9.000
- Spedizioni € 8.730

€ 130.000



**Saldo (usato per altri progetti):**

€ 0