



**Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS**
fibrosicistica ricerca.it

AREA 2

Terapie personalizzate



Progetto FFC#10/2021

**Mutazioni orfane presenti nei pazienti italiani:
caratterizzazione della risposta ai modulatori di CFTR**



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Nicoletta Pedemonte
(UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto
Giannina Gaslini, Genova)



Partner: Renata Bocciardi (Dipartimento di
neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia,
genetica e scienze materno-infantili -
DINOEMI, Università degli Studi di Genova)



Ricercatori coinvolti: 13



Qual è la durata dello studio: 2 anni

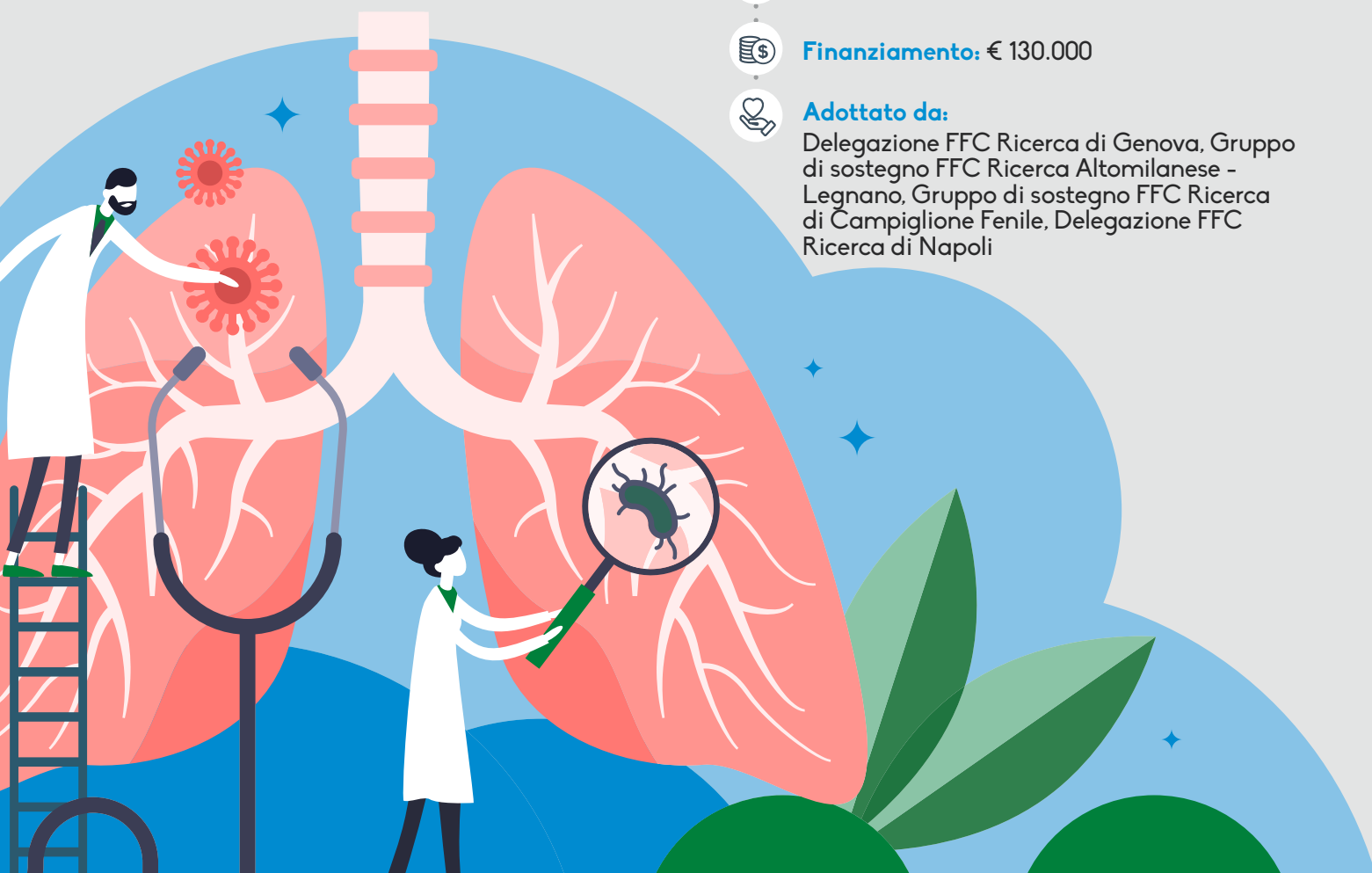


Finanziamento: € 130.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Genova, Gruppo
di sostegno FFC Ricerca Altomilanese -
Legnano, Gruppo di sostegno FFC Ricerca
di Campiglione Fenile, Delegazione FFC
Ricerca di Napoli





Perché è importante

In Italia il 30% delle persone con fibrosi cistica (FC) ha mutazioni non trattabili con farmaci modulatori, definite "mutazioni orfane". Alcune di queste mutazioni non sono caratterizzate e hanno una sensibilità sconosciuta ai modulatori, mentre per altre esiste già la prova della loro utilità.

Le possibili differenze tra gli individui con FC nella risposta ai farmaci, nonché il crescente numero di modulatori di CFTR in fase di sviluppo preclinico o clinico, evidenziano la necessità di modelli predittivi affidabili per testare le terapie per il difetto di base della FC.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono state usate cellule epiteliali nasali raccolte usando la tecnica del *nasal brushing* (spazzolamento della mucosa interna nasale) da circa 200 persone con FC con mutazioni orfane e da 20 individui sani (compresi alcuni portatori di FC). Sono inoltre state usate tecniche elettrofisiologiche per valutare l'effetto dei modulatori sulle cellule.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Le cellule raccolte da persone con FC e dagli individui sani sono state coltivate in laboratorio per aumentarne il numero e fatte differenziare per formare degli "avatar epiteliali", che replicano le vie aeree.

Gli avatar epiteliali sono stati trattati con i modulatori e analizzati con diverse tecniche: è stato misurato il flusso degli ioni cloruro attraverso l'epitelio per valutare l'attività del CFTR; le proteine cellulari sono state separate per capire se CFTR fosse presente in forma immatura o matura; è stato studiato l'mRNA di CFTR, che funge da stampo usato dalla cellula per produrre la proteina CFTR.



Che cosa hanno ottenuto

Si è dimostrato che la mutazione G1244E altera la funzione di CFTR con più di un meccanismo e non è recuperabile da un solo potenziatore. Il recupero della mutazione G85E può essere migliorato combinando Kaftrio e un composto preclinico. Inoltre, sono stati studiati i meccanismi che regolano il recupero della mutazione N1303K, identificando un composto (già in uso terapeutico) che potrebbe essere utile come co-trattamento per N1303K e altre varianti.



Che cosa succederà ora

Il lavoro dimostra che le cellule nasali derivate da persone con FC sono un ottimo modello per studiare l'effetto delle mutazioni di CFTR. Queste cellule replicano infatti le caratteristiche delle vie aeree e sono fondamentali per studiare e prevedere la risposta cellulare individuale ai modulatori.

Per saperne di più



Obiettivi

Determinare la risposta di mutazioni orfane a modulatori di CFTR attraverso saggio su colture di cellule nasali per definire trattamenti personalizzati

L'obiettivo principale del progetto è di determinare la risposta di persone con fibrosi cistica (FC) di vari centri FC a diversi modulatori, attraverso l'uso delle colture di cellule nasali. Questo progetto è l'estensione del precedente FFC#9/2019, durante il quale è stata creata una rete di centri di FC e sono state caratterizzate le persone con FC in termini di sensibilità ai modulatori CFTR. Per mezzo del *nasal brushing*, procedura di ottenimento di cellule epiteliali nasali da persone con FC poco invasiva, saranno coltivate e differenziate *in vitro* le cellule nasali usando protocolli appositi. Su di esse, il gruppo di ricerca suggerirà l'effetto dei modulatori utilizzando tecniche elettrofisiologiche. I ricercatori si propongono inoltre di valutare possibili effetti secondari in grado di alterare l'espressione di CFTR dovuti alle mutazioni. Lo studio potrà aiutare la selezione di farmaci più efficaci e definire trattamenti personalizzati per ogni persona con FC, compresi quelli con mutazioni rare e ancora non caratterizzate.



Risultati

Le cellule nasali derivate da diverse persone con FC con mutazione G1244E o G85E o N1303K si sono dimostrate un buon modello per studiare e prevedere la risposta cellulare individuale a diversi modulatori

In Italia il 30% delle persone con fibrosi cistica (FC) ha mutazioni non trattabili con farmaci modulatori, definite "mutazioni orfane". Alcune di queste mutazioni non sono caratterizzate e hanno una sensibilità sconosciuta ai modulatori, mentre per altre esiste già la prova della loro utilità.

Le possibili differenze tra gli individui con FC nella risposta ai farmaci e il crescente numero di modulatori di CFTR in fase di sviluppo preclinico o clinico evidenziano la necessità di modelli predittivi affidabili per testare le terapie per il difetto di base della FC.

I ricercatori hanno raccolto cellule epiteliali nasali usando la tecnica del *nasal brushing* (spazzolamento della mucosa interna nasale) da circa 200 persone con FC con mutazioni orfane e da 20 individui sani (compresi alcuni portatori di FC).

Le cellule raccolte da persone con FC e dagli individui sani sono state coltivate in laboratorio per aumentarne il numero e fatte differenziare per formare degli "avatar epiteliali", che replicano le vie aeree.

Gli avatar epiteliali sono stati quindi trattati con i modulatori e analizzati con diverse tecniche elettrofisiologiche: è stato misurato il flusso degli ioni cloruro attraverso l'epitelio per valutare l'attività del canale CFTR; le proteine cellulari sono state separate per capire se CFTR fosse presente in forma immatura o matura; è stato studiato l'mRNA di CFTR, usato dalla cellula come stampo per produrre la proteina CFTR.

I test svolti hanno permesso di capire i meccanismi molecolari e funzionali con cui le mutazioni causano il difetto in CFTR e verificare se siano recuperabili dai modulatori. Si è dimostrato che la mutazione G1244E altera la funzione di CFTR con più di un meccanismo e non è recuperabile da un solo potenziatore. Il recupero della mutazione G85E può essere migliorato combinando Kaftrio e un composto preclinico.

Per saperne di più



Inoltre, sono stati studiati i meccanismi che regolano il recupero della mutazione N1303K, identificando un composto (già in uso terapeutico) che potrebbe essere utile come co-trattamento per N1303K e altre varianti.

Il lavoro dimostra che le cellule nasali derivate da persone con FC sono un ottimo modello per studiare l'effetto delle mutazioni di CFTR. Queste cellule replicano infatti le caratteristiche delle vie aeree e sono fondamentali per studiare e prevedere la risposta cellulare individuale ai modulatori.

Publicazioni



Fundamental and translational research in Cystic Fibrosis – why we still need it
Journal of Cystic Fibrosis, 2022

Journal of Cystic Fibrosis 22 (2023) S1–S4



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



Fundamental and translational research in Cystic Fibrosis – why we still need it[☆]



Carlos M. Farinha^{a,*}, Jeffrey L. Brodsky^b, Nicoletta Pedemonte^c

^a Biosystems and Integrative Sciences Institute, Faculty of Sciences, University of Lisbon, Campo Grande 1749-016 Lisbon, Portugal

^b Department of Biological Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, United States

^c UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Via Gerolamo Gaslini 5, 16147 Genova, Italy

Acknowledgments

Work in the lab of C.M.F. on CF is supported by grants FARINH1910 and HARRIS21G0 from the Cystic Fibrosis Foundation and a grant from Emily's Entourage and also by the UIDB/04046/2020 and UIDP/04046/2020 centre grants from FCT, Portugal (to BiolSI). Work in the lab of J.L.B. on CF is supported by grants BRODSK2110 from the Cystic Fibrosis Foundation and R35 GM131732 from the National Institutes of Health. Work in the lab of N.P. on CF is supported by grants PEDEMO20G0 from the Cystic Fibrosis Foundation and FFC #10/2021 from the Italian Cystic Fibrosis Foundation (with the contribution of "Delegazione FFC di Genova", "Gruppo FC Altomilanese", "Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campiglione Fenile", and "Delegazione FFC Ricerca di Napoli"). Work in NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente.

Publicazioni



Gain- and Loss-of-Function CFTR Alleles Are Associated with COVID-19 Clinical Outcomes

Cells, 2022



Article

Gain- and Loss-of-Function CFTR Alleles Are Associated with COVID-19 Clinical Outcomes

Margherita Baldassarri ^{1,2,†}, Kristina Zguro ^{2,†}, Valeria Tomati ³, Cristina Pastorino ^{3,4},
Francesca Fava ^{1,2,5}, Susanna Croci ^{1,2}, Mirella Bruttini ^{1,2,5}, Nicola Picchiotti ^{6,7}, Simone Furini ²,
GEN-COVID Multicenter Study [†], Nicoletta Pedemonte ^{3,*}, Chiara Gabbi ⁸, Alessandra Renieri ^{1,2,5,*}
and Chiara Fallerini ^{1,2}

- ¹ Medical Genetics, University of Siena, 53100 Siena, Italy
 - ² Med Biotech Hub and Competence Center, Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, 53100 Siena, Italy
 - ³ UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16148 Genova, Italy
 - ⁴ Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINO GMI), University of Genova, 16126 Genova, Italy
 - ⁵ Genetica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, 53100 Siena, Italy
 - ⁶ Department of Mathematics, University of Pavia, 27100 Pavia, Italy
 - ⁷ University of Siena, DIEM-SAILAB, 53100 Siena, Italy
 - ⁸ Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, 17177 Stockholm, Sweden
- * Correspondence: nicolettapedemonte@gaslini.org (N.P.); alessandra.renieri@unisi.it (A.R.);
Tel.: +39-010-5636-3178 (N.P.); +39-0577-233303 (A.R.); Fax: +39-0577-233325 (A.R.)
† These authors contributed equally to this work.
‡ All co-authors and their affiliations appear at the Supplementary Materials.

Funding: This research was funded by the private donors for the support provided to AR (Department of Medical Biotechnologies, University of Siena) for the COVID-19 host genetics research project (D.L. n.18 of 17 March 2020). We also thank the COVID-19 Host Genetics Initiative (<https://www.covid19hg.org/>, accessed on 3 November 2022), MIUR project ‘Dipartimenti di Eccellenza 2018–2020’ to the Department of Medical Biotechnologies University of Siena, Italy, and ‘Bando Ricerca COVID-19 Toscana’ project to Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese. We thank Intesa San Paolo for the 2020 charity fund dedicated to the project N B/2020/0119 “Identificazione delle basi genetiche determinanti la variabilità clinica della risposta a COVID-19 nella popolazione italiana”. The Italian Ministry of University and Research for funding within the “Bando FISR 2020” in COVID-19 for the project “Editing dell’RNA contro il SARS-CoV-2: hackerare il virus per identificare bersagli molecolari e attenuare l’infezione—HACKTHECOV) and the Istituto Buddista Italiano Soka Gakkai for funding the project “PAT-COVID: Host genetics and pathogenetic mechanisms of COVID-19” (ID n. 2020-2016_RIC_3). We thank EU project H2020-SC1-FA-DTS-2018-2020, entitled “International consortium for integrative genomics prediction (INTERVENE)” —Grant Agreement No. 101016775. Generous support was also received from private donations by Maurizio Traglio, Enzo Cattaneo, and Alberto Borella. Work in NP lab was supported by grants from the Italian Cystic Fibrosis Foundation (FFC #10/2021; with the contribution of “Delegazione di Genova”, “Delegazione Altomilanese”, “Gruppo di sostegno di Campiglione Fenile”, and “Delegazione di Napoli”), the Cystic Fibrosis Foundation (PEDEMO20G0) and the Italian Ministry of Health (Ricerca Corrente and Spemille).

Pubblicazioni



Nasal epithelial cells as a gold-standard predictive model for personalized medicine in cystic fibrosis

The Journal of physiology, 2022

J Physiol 600.6 (2022) pp 1285–1286

TRANSLATIONAL PERSPECTIVES

Nasal epithelial cells as a gold-standard predictive model for personalized medicine in cystic fibrosis

Nicoletta Pedemonte 

UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto
Giannina Gaslini, Genova, Italy

Email: nicolettapedemonte@gaslini.org

Edited by: Kim Barrett & Péter Hegyi

Linked articles: This Translational Perspectives article highlights an article by Noel *et al.* To read this paper, visit <https://doi.org/10.1113/JP282143>.

The peer review history is available in the Supporting Information section of this article (<https://doi.org/10.1113/JP282586#support-information-section>).

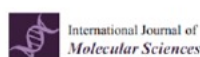
Funding

N.P. acknowledges grants from the Italian Cystic Fibrosis Foundation (FFC #9/2019 and FFC #10/2021), the Cystic Fibrosis Foundation (PEDEMO20G0) and the Italian Ministry of Health (Ricerca Corrente (Linea 1) and 5permille).

Publicazioni



Virtual Drug Repositioning as a Tool to Identify Natural Small Molecules That Synergize with Lumacaftor in F508del-CFTR Binding and Rescuing *International journal of molecular sciences, 2022*



Article

Virtual Drug Repositioning as a Tool to Identify Natural Small Molecules That Synergize with Lumacaftor in F508del-CFTR Binding and Rescuing

Paola Fossa ^{1,†}, Matteo Uggeri ^{1,2,†}, Alessandro Orro ², Chiara Urbinati ³, Alessandro Rondina ², Maria Milanesi ³, Nicoletta Pedemonte ⁴, Emanuela Pesce ⁴, Rita Padoan ⁵, Robert C. Ford ⁶, Xin Meng ⁷, Marco Rusnati ^{3,*} and Pasqualina D'Ursi ^{2,*}

¹ Department of Pharmacy, Section of Medicinal Chemistry, School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Genoa, 16132 Genoa, Italy

² Institute for Biomedical Technologies, National Research Council (ITB-CNR), 20054 Segrate, Italy

³ Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, 25123 Brescia, Italy

⁴ UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy

⁵ Department of Pediatrics, Regional Support Centre for Cystic Fibrosis, Children's Hospital—ASST Spedali Civili, University of Brescia, 25123 Brescia, Italy

⁶ Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester M13 9PL, UK

⁷ Cellular Degradation Systems Laboratory, The Francis Crick Institute, London NW1 1AT, UK

* Correspondence: marco.rusnati@unibs.it (M.R.); pasqualina.dursi@itb.cnr.it (P.D.)

† These authors contributed equally to this work.

Funding: This research was funded by Fondazione Italiana Fibrosi Cistica, project FFC #10/2019 (Delegation of Vittoria Ragusa, Siracusa and Catania Mascalucia) to MR, PF and AO; FFC#9/2019 (Delegations of Genova, Savona Spotorno, Valle Scrivia Alessandria, Montescaglioso and Ascoli Piceno) to NP; FFC#10/2021 (Delegation of Genova, Altomilanese, Campiglione Fenile and Napoli) to NP; Cystic Fibrosis Foundation grant PEDEMO20G0 to NP; EU project EOSC-Pillar Grant number 857650 to AO; AR fellowship was funded by pan-European research infrastructure for Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI); PON R&I PIR01_00017 CENTRO NAZIONALE DI RICERCA IN BIOINFORMATICA PER LE SCIENZE "OMICHE" CNRBIOMICS to AO. Work in NP laboratory was also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente.

Publicazioni



The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs

International journal of molecular sciences, 2022



International Journal of
Molecular Sciences



Article

The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs

Elvira Sondo ^{1,†}, Federico Cresta ^{2,†}, Cristina Pastorino ³, Valeria Tomati ¹, Valeria Capurro ¹,
Emanuela Pesce ¹, Mariateresa Lena ¹, Michele Iacomino ¹, Ave Maria Baffico ⁴, Domenico Coviello ⁴,
Tiziano Bandiera ⁵, Federico Zara ^{1,3}, Luis J. V. Galiotta ^{6,7}, Renata Bocciardi ^{1,3}, Carlo Castellani ^{2,*,†}
and Nicoletta Pedemonte ^{1,*,†}

¹ UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy; elvirasondo@gaslini.org (E.S.); valeriatomati@gaslini.org (V.T.); valeriapapurro@gaslini.org (V.C.); emanuela.pesce@yahoo.it (E.P.); mariateresalena@gaslini.org (M.L.); micheleiacomino@gaslini.org (M.I.); federico.zara@unige.it (F.Z.); renata.bocciardi@unige.it (R.B.)

² UOCD Centro Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy; federicocresta@gaslini.org

³ Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOEMI), University of Genoa, 16132 Genova, Italy; cristinapastorino22@gmail.com

⁴ UOC Laboratorio di Genetica Umana, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy; avemariabaffico@gaslini.org (A.M.B.); domenicooviello@gaslini.org (D.C.)

⁵ D3-PharmaChemistry, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, 16163 Genova, Italy; tiziano.bandiera@iit.it

⁶ Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), 80078 Pozzuoli, Italy; l.galiotta@tigem.it

⁷ Department of Translational Medical Sciences (DISMET), University of Naples Federico II, 80131 Naples, Italy

* Correspondence: carlocastellani@gaslini.org (C.C.); nicolettapedemonte@gaslini.org (N.P.)

† These authors contributed equally as first authors.

‡ These authors contributed equally as last authors.

Funding: This work was supported by Cystic Fibrosis Foundation grant PEDEMO20G0 and by Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica grants FFC #9/2019 (with the contribution of “Delegazione FFC di Genova con Gruppo di sostegno FFC di Savona Spotorno”, “Delegazione FFC di Valle Scrivia Alessandria”, “Delegazione FFC di Montescaglioso”, and “Delegazione FFC di Ascoli Piceno”) and FFC #10/2021 (with the contribution of “Delegazione FFC di Genova”, “Gruppo FC Altomilanese”, “Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campiglione Fenile”, and “Delegazione FFC Ricerca di Napoli”) to NP. ES acknowledges grant GR-2018-12367126 by the Italian Ministry of Health. Work in NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente. DC and AMB are partially supported by grant MSALRC21 (Ministero Salute Ricerca Corrente); ALBURLORF, DLG514/20 (Progetto Ricerca collaborativo Rete IRCCS IDEA). This work was developed within the framework of the DINOEMI Department of Excellence of MIUR 2018–2022 (legge 232 del 2016).

Publicazioni



Clinical Consequences and Functional Impact of the Rare S737F CFTR Variant and Its Responsiveness to CFTR Modulators

International journal of molecular sciences, 2023



International Journal of
Molecular Sciences



Article

Clinical Consequences and Functional Impact of the Rare S737F CFTR Variant and Its Responsiveness to CFTR Modulators

Vito Terlizzi ^{1,*} , Emanuela Pesce ², Valeria Capurro ², Valeria Tomati ² , Mariateresa Lena ^{2,3},
Cristina Pastorino ², Renata Bocciardi ^{2,3} , Federico Zara ^{2,3}, Claudia Centrone ⁴, Giovanni Taccetti ¹ ,
Carlo Castellani ⁵  and Nicoletta Pedemonte ^{2,*} 

¹ Department of Paediatric Medicine, Meyer Children's Hospital IRCCS, Cystic Fibrosis Regional Reference Center, 50139 Florence, Italy

² UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy

³ Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOGMI), University of Genova, 16126 Genova, Italy

⁴ Diagnostic Genetics Unit, Careggi University Hospital, 50134 Florence, Italy

⁵ UOSD Centro Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy

* Correspondence: vito.terlizzi@meyer.it (V.T.); nicolettapedemonte@gaslini.org (N.P.)

Funding: This work was supported by Cystic Fibrosis Foundation grant PEDEMO20G0 and by the Italian Cystic Fibrosis Foundation grant FFC #10/2021 (with the contribution of "Delegazione FFC di Genova", "Gruppo FC Altomilanese", "Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campiglione Fenile", and "Delegazione FFC Ricerca di Napoli") to N.P. Work in N.P. lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente.

Publicazioni



The revolution of personalized pharmacotherapies for cystic fibrosis: what does the future hold?

Expert opinion on pharmacotherapy, 2023



Expert Opinion on Pharmacotherapy



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ieop20>

The revolution of personalized pharmacotherapies for cystic fibrosis: what does the future hold?

Kathryn E. Oliver, Marianne S. Carlon, Nicoletta Pedemonte & Miquéias Lopes-Pacheco

To cite this article: Kathryn E. Oliver, Marianne S. Carlon, Nicoletta Pedemonte & Miquéias Lopes-Pacheco (2023): The revolution of personalized pharmacotherapies for cystic fibrosis: what does the future hold?, Expert Opinion on Pharmacotherapy, DOI: [10.1080/14656566.2023.2230129](https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2230129)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2230129>



Published online: 03 Jul 2023.

Funding

Work of K.E. Oliver is supported by the U.S. National Institutes of Health (R00HL151965) and the U.S. Cystic Fibrosis Foundation (OLIVER22A0-KB).

Work of M.S. Carlon is supported by the Belgian Cystic Fibrosis Association & King Baudouin Foundation Fund Forton (2020-J1810150-E015) and an Emily's Entourage grant (US_172749169_6).

Work of N. Pedemonte is supported by the Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica grant FFC #10/2021 (with the contribution of "Delegazione FFC di Genova", "Gruppo FC Altomilanese", "Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campiglione Fenile", and "Delegazione FFC Ricerca di Napoli"), the Cystic Fibrosis Foundation (PEDEMO20G0), and the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente.

Work of M. Lopes-Pacheco is supported by the U.S. Cystic Fibrosis Foundation (LOPES21I0 and LOPES23G0) and the 2020 center grant from FCT Portugal (UIDB/04046/2020 and UIDP/04047/2020 to BIoSI).

Pubblicazioni



Rescue by elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor of the G1244E cystic fibrosis mutation's stability and gating defects are dependent on cell background

Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 2023



Original Article

Rescue by elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor of the G1244E cystic fibrosis mutation's stability and gating defects are dependent on cell background

Valeria Tomati^{a,b}, Stefano Costa^{b,c}, Valeria Capurro^a, Emanuela Pesce^a, Cristina Pastorino^{a,c}, Mariateresa Lena^a, Elvira Sondo^a, Marco Di Duca^a, Federico Cresta^d, Simona Cristadoro^b, Federico Zara^{a,c}, Luis J.V. Galletta^{e,f}, Renata Bocciardi^{a,c}, Carlo Castellani^d, Maria Cristina Lucanto^{b,g}, Nicoletta Pedemonte^{a,f,g}

^aUOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

^bCentro High Fibrosis Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina, Italy

^cDepartment of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOGMI), University of Genova, Italy

^dUOSD Centro Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

^eTelethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli, Italy

^fDepartment of Translational Medical Sciences (DISMET), University of Naples Federico II, Italy

Funding

This work was supported by Cystic Fibrosis Foundation grant PEDEMO20G0 and by Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica grants FFC #9/2019 (with the contribution of "Delegazione FFC di Genova con Gruppo di sostegno FFC di Savona Spotorno", "Delegazione FFC Ricerca di Valle Scrivia Alessandria", "Delegazione FFC Ricerca di Montescaglioso", and "Delegazione FFC Ricerca di Ascoli Piceno") and FFC #10/2021 (with the contribution of "Delegazione FFC Ricerca di Genova", "Delegazione FCC Ricerca Altomilanese", "Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campiglione Fenile", and "Delegazione FFC Ricerca di Napoli") to NP. ES acknowledges grant GR-2018-12367126 by Ministero della Salute. Work in NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente. This work was developed within the framework of the DINOGMI Department of Excellence of MIUR 2018-2022 (legge 232 del 2016).

Pubblicazioni



Tezacaftor is a direct inhibitor of sphingolipid delta-4 desaturase enzyme (DEGS)

Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 2024



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



Original Article

Tezacaftor is a direct inhibitor of sphingolipid delta-4 desaturase enzyme (DEGS)

Dinu Zinovie Ciobanu^a, Nara Liessi^a, Valeria Tomati^b, Valeria Capurro^b,
Sine Mandrup Bertozzi^a, Maria Summa^c, Rosalia Bertorelli^c, Nicoletta Loberto^d, Dorina Dobi^d,
Massimo Aureli^d, Lucilla Nobbio^e, Tiziano Bandiera^f, Nicoletta Pedemonte^b, Rosaria Bassi^d,
Andrea Armirotti^{a,*}

^a Analytical Chemistry Facility, Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, 16163, Genova, Italy

^b UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Via Gerolamo Gaslini 5, 16147, Genova, Italy

^c Translational Pharmacology Facility, Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, 16163, Genova, Italy

^d Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Tradizionale, Università degli Studi di Milano, Via F.lli Cervi 93, 20054, Segrate, Milano, Italy

^e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Largo Rosanna Benzi 10, 16132, Genova, Italy

^f D3 PharmaChemistry, Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, 16163, Genova, Italy

Acknowledgements

This study received funding from Fondazione Fibrosi Cistica, with grant FFC#1-2023 to AA. NP acknowledges Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica grant FFC #10/2021 (with the contribution of "Delegazione FFC Ricerca di Genova", "Delegazione FCC Ricerca Altomilanese", "Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campiglione Fenile", and "Delegazione FFC Ricerca di Napoli"). Work in NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente and by grant GR-2018-12367126 to VT. We wish to thank Dr. Carlo Castellani for the helpful discussion.

Publicazioni



SUMOylation Inhibition Enhances Protein Transcription under CMV Promoter: A Lesson from a Study with the F508del-CFTR Mutant

International Journal of Molecular Sciences, 2024



International Journal of
Molecular Sciences



Article

SUMOylation Inhibition Enhances Protein Transcription under CMV Promoter: A Lesson from a Study with the F508del-CFTR Mutant

Christian Borgo ^{1,†}, Claudio D'Amore ^{1,†}, Valeria Capurro ², Valeria Tomati ², Nicoletta Pedemonte ²,
Valentina Bosello Travain ³ and Mauro Salvi ^{1,*}

¹ Department of Biomedical Sciences, University of Padova, 35131 Padova, Italy; christian.borgo@unipd.it (C.B.); claudio_damore@icloud.com (C.D.)

² UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Via Gerolamo Gaslini 5, 16147 Genova, Italy; valeriapuro@gaslini.org (V.C.); valeriatomati@gaslini.org (V.T.); nicolettapedemonte@gaslini.org (N.P.)

³ Department of Molecular Medicine, University of Padova, 35131 Padova, Italy; valentina.bosellotravain@unipd.it

* Correspondence: mauro.salvi@unipd.it

† These authors contributed equally to this work.

Funding: This work was supported by Fondazione per la ricerca sulla Fibrosi Cistica, grant #7/2020 (sponsored by Delegazione FFC di Boschi Sant'Anna Minerbe "Alla fine esce sempre il sole") to M.S. NP acknowledges grant PEDEMO20G0 by Cystic Fibrosis Foundation and grant FFC #10/2021 by Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (with the contribution of "Delegazione FFC Ricerca di Genova", "Delegazione FCC Ricerca Altomilanese", "Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campiglione Fenile", and "Delegazione FFC Ricerca di Napoli"). Work in NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente.

Rendiconto economico



AREA 2

Terapie personalizzate

Progetto FFC#10/2021

Mutazioni orfane presenti nei pazienti italiani: caratterizzazione della risposta ai modulatori di CFTR



Responsabile:

Nicoletta Pedemonte

(UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova)



Periodo:

01/09/2021-31/12/2023



Grant assegnato:

€ 130.000



Usato per:

- Materiale di consumo € 72.702
- Spese viaggio/convegni € 2.962
- Borse di studio € 36.941
- Spedizioni € 3.860
- Pubblicazioni scientifiche € 2.100
- Equipment € 8.905

€ 127.470



Saldo (usato per altri progetti):

€ 2.530