



AREA 3

Terapie dell'infezione broncopolmonare



Progetto FFC#16/2021

Valutazione delle proprietà antibatteriche del Kaftrio



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Cristina Cigana**  
(Unità di Infezioni e Fibrosi Cistica, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Istituto San Raffaele, Milano)



Partner: **Daniela Girelli** (Lab. Microbiologia FC, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano),  
**Ersilia Vita Fiscarelli** (Lab. Microbiologia FC, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma)



Ricercatori coinvolti: 12



Qual è la durata dello studio: 2 anni

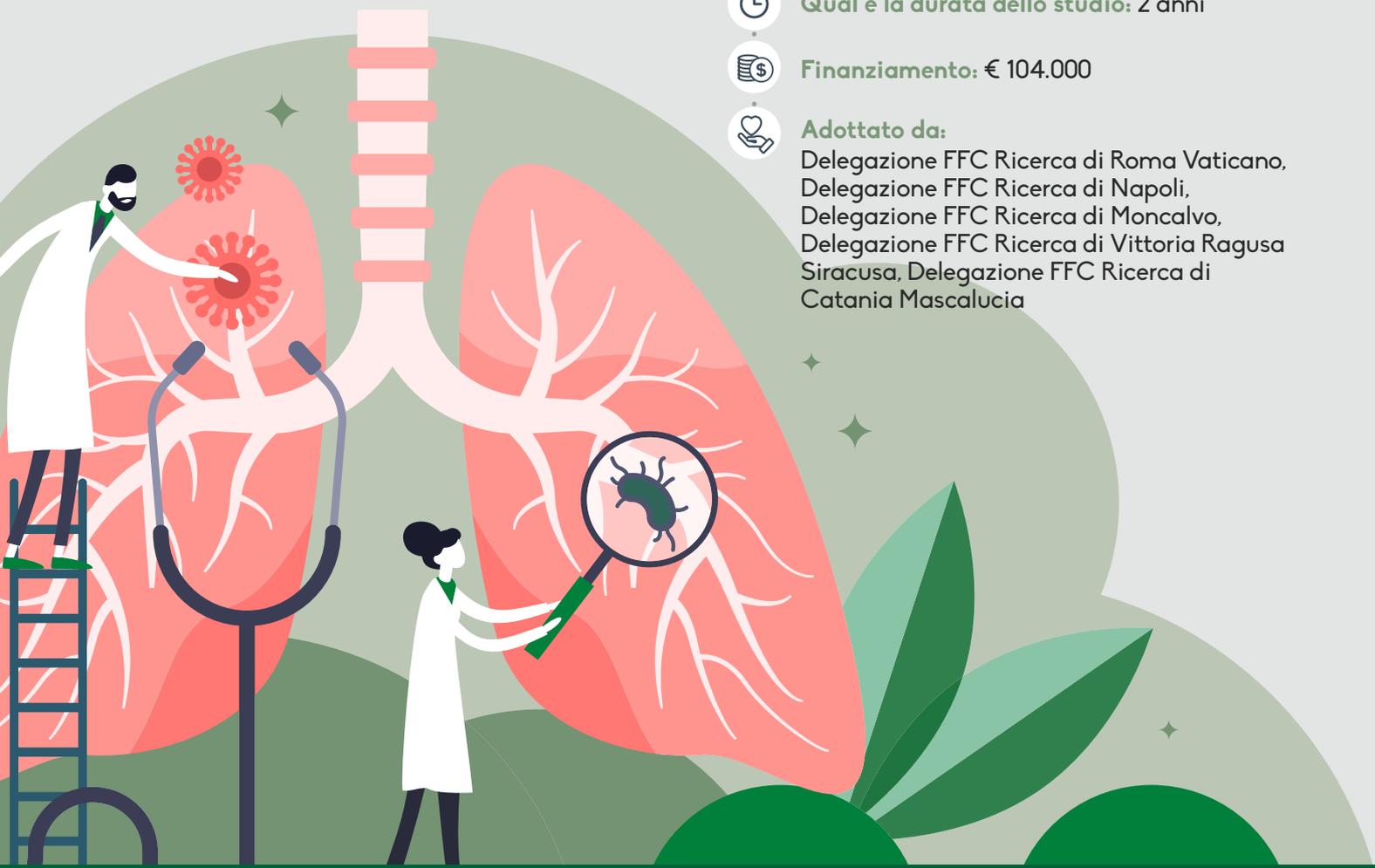


Finanziamento: € 104.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Roma Vaticano,  
Delegazione FFC Ricerca di Napoli,  
Delegazione FFC Ricerca di Moncalvo,  
Delegazione FFC Ricerca di Vittoria Ragusa  
Siracusa, Delegazione FFC Ricerca di  
Catania Mascalucia





## Perché è importante

L'introduzione del Kaftrio ha portato notevoli benefici clinici alle persone con fibrosi cistica (FC) per le quali il farmaco è prescrivibile. Tuttavia, le variazioni osservate nella risposta al trattamento suggeriscono l'esistenza di meccanismi indipendenti da quelli diretti al canale CFTR. Comprendere se fra questi meccanismi vi sia anche un effetto diretto o indiretto sul batterio *Pseudomonas aeruginosa* fornirebbe ulteriori informazioni su come agisce il Kaftrio e sul suo impatto su funzioni batteriche che potrebbero influenzare l'efficacia della terapia.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono stati isolati ceppi (cioè tipi) di *P. aeruginosa* da 12 persone con FC subito prima dell'inizio del trattamento con il Kaftrio, e poi dopo 12 e 18 mesi di trattamento. Inoltre sono stati raccolti dati clinici dei pazienti, come la funzionalità respiratoria.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

I ceppi di *P. aeruginosa* sono stati testati per la suscettibilità agli antibiotici e ne sono state definite le caratteristiche (per esempio la secrezione di composti dannosi come la piocianina). È stato poi valutato l'effetto di questi ceppi su cellule epiteliali bronchiali sia con CFTR normale che con la mutazione F508del per comprendere se Kaftrio influenza l'attività infiammatoria del batterio. Inoltre, è stato sequenziato il materiale genetico dei diversi tipi di batteri per valutare se il Kaftrio induce mutazioni e/o altera la virulenza batterica. Infine, i dati ottenuti sono stati messi in relazione alla risposta clinica.



## Che cosa hanno ottenuto

Si è visto che c'è una relazione tra livelli di piocianina e la funzionalità respiratoria delle persone con FC. Sono state osservate differenze persona-specifiche nella suscettibilità agli antibiotici, nell'impatto sulla risposta infiammatoria e nella produzione di biofilm (una forma di aggregazione batterica) associate al trattamento con Kaftrio. Inoltre, si sono avute le prime evidenze che il Kaftrio induce mutazioni nei batteri che possono alterare la loro virulenza.



## Che cosa succederà ora

L'analisi andrà estesa ad altre persone con FC e per un periodo di tempo maggiore per capire come il Kaftrio modifica *P. aeruginosa* a lungo termine. L'identificazione di tratti batterici specifici come fattori di rischio per l'efficacia di Kaftrio porterebbe a una sorveglianza attenta e all'uso di terapie antibiotiche mirate.

## Per saperne di più



### Obiettivi

**Definire gli effetti antibatterici di Kaftrio e identificare specifici ceppi di *P. aeruginosa* che possono rappresentare un fattore di rischio per l'efficacia di questo farmaco**

Recenti dati sperimentali suggeriscono che nuove terapie, come il Kaftrio (Trikafta) e in genere i modulatori, possiedono anche attività indipendenti da quelle che esercitano su CFTR. L'obiettivo del progetto è quello di definire se, come e in che misura il Kaftrio influisca sulla suscettibilità agli antibiotici e la virulenza di *P. aeruginosa*. I ricercatori si prefiggono di definire gli effetti antibatterici di Kaftrio e di identificare specifici ceppi di *P. aeruginosa* che possono rappresentare un fattore di rischio per l'efficacia di questo farmaco. I risultati ottenuti potrebbero generare raccomandazioni per l'uso del Kaftrio, anche in combinazione con il trattamento antibiotico, per trasferire in modo ottimale i risultati in ambito clinico.



### Risultati

**Il trattamento con Kaftrio può influenzare la suscettibilità agli antibiotici in *Pseudomonas aeruginosa* e indurre nei batteri mutazioni che ne alterano la virulenza**

L'introduzione del Kaftrio ha portato notevoli benefici clinici alle persone con fibrosi cistica (FC) per le quali il farmaco è prescrivibile. Tuttavia, le variazioni osservate nella risposta al trattamento suggeriscono l'esistenza di meccanismi indipendenti da quelli diretti al canale CFTR. Comprendere se fra questi meccanismi vi sia anche un effetto diretto o indiretto sul batterio *Pseudomonas aeruginosa* fornirebbe ulteriori informazioni su come agisce il Kaftrio e sul suo impatto su funzioni batteriche che potrebbero influenzare l'efficacia della terapia.

In questo studio sono stati isolati ceppi (cioè tipi) di *P. aeruginosa* da 12 persone con FC subito prima dell'inizio del trattamento con Kaftrio, e poi dopo 12 e 18 mesi di trattamento e sono stati raccolti dati clinici dei pazienti, come la funzionalità respiratoria.

I ceppi di *P. aeruginosa* isolati sono stati testati per la suscettibilità agli antibiotici e ne sono state definite le caratteristiche, per esempio la secrezione di composti dannosi come la piocianina. È stato poi valutato l'effetto di questi ceppi su cellule epiteliali bronchiali sia con CFTR normale che con la mutazione F508del per comprendere se il trattamento con il Kaftrio influenza l'attività infiammatoria del batterio. Inoltre, è stato sequenziato il materiale genetico dei diversi tipi di batteri per valutare se il Kaftrio induce mutazioni e/o altera la virulenza batterica. Infine, i dati ottenuti sono stati correlati alla risposta clinica.

Dai risultati emersi, si è osservato che c'è una relazione tra i livelli di piocianina e la funzionalità respiratoria delle persone con FC. Sono state osservate differenze persona-specifiche nella suscettibilità agli antibiotici, nell'impatto sulla risposta infiammatoria e nella produzione di biofilm (una forma di aggregazione batterica) associate al trattamento con Kaftrio. Inoltre, si sono avute le prime evidenze che il Kaftrio induce, nei batteri, mutazioni che possono alterare la loro virulenza.

L'analisi andrà ora estesa ad altre persone con FC e per un periodo di tempo maggiore per capire come il Kaftrio modifica *P. aeruginosa* a lungo termine. L'identificazione di tratti batterici specifici come fattori di rischio per l'efficacia di Kaftrio porterebbe a una sorveglianza attenta e all'uso di terapie antibiotiche mirate.

## Rendiconto economico



### AREA 3

#### Terapie dell'infezione broncopolmonare

Progetto FFC#16/2021

#### Valutazione delle proprietà antibatteriche del Kaftrio



**Responsabile:**

**Cristina Cigana**

(Unità di Infezioni e Fibrosi Cistica, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Istituto San Raffaele, Milano)



**Periodo:**

01/09/2021-31/12/2023



**Grant assegnato:**

€ 104.000



**Usato per:**

- Materiale di consumo € 49.298
- Spese viaggio/convegni € 3.466
- Borse di studio € 21.700
- Servizi scientifici € 24.536
- Consulenze scientifiche € 5.000

€ 104.000



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

€ 0