



Fondazione per la Ricerca  
sulla Fibrosi Cistica - ETS  
fibrosicisticaricerca.it

## AREA 1

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



### Progetto FFC#2/2019

Correlare muco-microbiota-genotipo per definire  
nuovi modelli animali di fibrosi cistica



#### Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Alessandra Bragonzi**  
(Unità Infezioni e Fibrosi cistica, Divisione di  
Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive,  
Istituto Scientifico San Raffaele, Milano)



Ricercatori coinvolti: 7



Qual è la durata dello studio: 2 anni

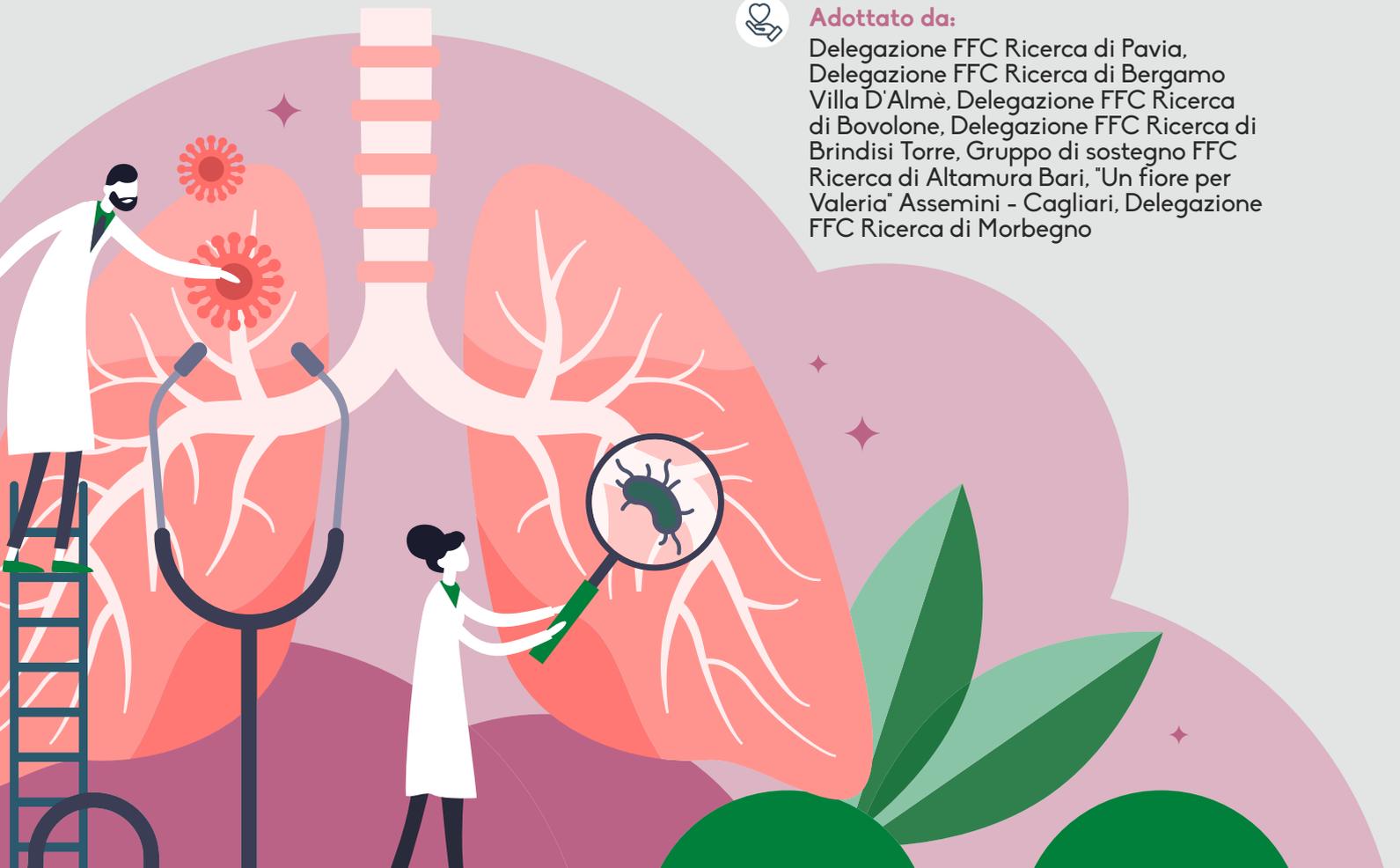


Finanziamento: € 120.000



#### Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Pavia,  
Delegazione FFC Ricerca di Bergamo  
Villa D'Almè, Delegazione FFC Ricerca  
di Bovolone, Delegazione FFC Ricerca  
di Brindisi Torre, Gruppo di sostegno FFC  
Ricerca di Altamura Bari, "Un fiore per  
Valeria" Assemini - Cagliari, Delegazione  
FFC Ricerca di Morbegno





## Perché è importante

Nelle persone con fibrosi cistica (FC), la malattia polmonare si presenta con disidratazione delle vie aeree, stasi di muco, infiammazione, infezioni e bronchiectasie. Tra i fattori critici che possono ulteriormente influenzare la gravità del quadro clinico ci sono i geni modificatori di CFTR e la diversità genetica individuale. Rimane da stabilire come tali fattori influenzano i meccanismi di malattia e la risposta individuale ai trattamenti farmacologici. A oggi, infatti, mancano modelli animali che riproducano fedelmente tali caratteristiche e le manifestazioni della malattia della popolazione umana.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono stati usati modelli di topo chiamati *Collaborative Cross* (CC), generati nel laboratorio della dott.ssa Bragonzi e aventi la mutazione CFTR-F508del. Diversamente dai modelli usati in precedenza, i topi CC sono caratterizzati da un profilo genetico eterogeneo da topo a topo, capace di mimare la diversità genetica dell'uomo.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

I topi CC con la mutazione F508del sono stati caratterizzati sia a livello di manifestazioni polmonari sia del profilo genetico, della produzione di CFTR e del trasporto ionico nelle vie aeree. I dati raccolti sono stati confrontati con modelli di topo già esistenti.



## Che cosa hanno ottenuto

Dai risultati emerge che la mutazione CFTR-F508del nel contesto di diversi profili genetici influenza diversamente la sopravvivenza prenatale e postnatale degli animali. Inoltre, i modelli di topo CC con CFTR-F508del hanno permesso di stabilire che la risposta infiammatoria respiratoria è evidente in età molto precoce e prima che ci siano stimoli infettivi.

Infine, le manifestazioni polmonari sono associate a un'infiammazione sistemica e a una patologia intestinale molto grave, indicando un possibile legame tra intestino e la patologia in altri organi nelle prime fasi di malattia. Infatti, si è visto che trattamenti farmacologici che risolvono la patologia intestinale attenuano anche l'infiammazione sistemica e polmonare.



## Che cosa succederà ora

Lo sviluppo e lo studio di questi nuovi modelli di topo può portare a una comprensione più dettagliata della patogenesi della FC e a studi traslazionali nella popolazione umana. In particolare, gli sforzi di ricerca incentrati su organi extrapolmonari sono determinanti nell'era in cui le terapie altamente efficaci con i modulatori di CFTR stanno migliorando significativamente le manifestazioni polmonari.

## Per saperne di più



### Obiettivi

**Utilizzo di nuovo modello di topo *Collaborative Cross* CFTR-F508del per indagare in che misura il profilo genetico individuale influisca sulle caratteristiche del muco bronchiale e sull'alterazione del microbioma: nuovo strumento per studi preclinici FC *in vivo***

La disponibilità di modelli animali che riproducano fedelmente le manifestazioni della malattia FC umana è molto importante per scoprire nuovi farmaci. I modelli animali di piccola taglia generati finora con CFTR mutata hanno il grosso limite di mostrare una scarsa alterazione del quadro polmonare.

Ora i ricercatori hanno creato un nuovo modello di topo chiamato *Collaborative Cross* (CC) CFTR-F508del, in cui gli animali hanno tutti la mutazione CFTR-F508del, ma hanno restante profilo genetico molto eterogeneo fra loro e in questo modo sono più rappresentativi della diversità genetica dell'individuo umano. Il modello *Collaborative Cross*, a differenza del modello di topo correntemente usato, mostra importanti alterazioni muco-ostruttive nei polmoni. In questo progetto i ricercatori stabiliranno se, come e in che misura la diversità del profilo genetico dell'ospite influisca:

- 1) sull'abbondanza e/o la composizione del muco delle vie aeree;
- 2) sulla modulazione del trasporto di cloruro e bicarbonato attraverso l'epitelio bronchiale;
- 3) sulle alterazioni del microbioma (insieme della popolazione dei microbi).

L'obiettivo è usare il nuovo modello per capire i meccanismi della malattia e soprattutto le cause della variabilità delle sue manifestazioni polmonari FC. Il modello potrebbe prestarsi più efficacemente, rispetto ai modelli di topo più usati, per studi *in vivo* di trattamenti farmacologici.



### Risultati

**Nei modelli di topo *Collaborative Cross* la sopravvivenza e il generale stato di salute sono influenzati non solo dalla mutazione CFTR-F508del ma anche dal profilo genetico dell'ospite**

La gravità della malattia in fibrosi cistica (FC) è determinata non solo dal tipo di mutazione nel gene CFTR ma anche da geni modificatori presenti nel profilo genetico individuale. Rimane da stabilire come i geni modificatori influenzano i meccanismi di malattia e la risposta individuale ai trattamenti farmacologici. Il modello di topo generato nel nostro laboratorio chiamato *Collaborative Cross* (CC) con mutazione CFTR-F508del, diversamente dai modelli usati finora, è caratterizzato da un profilo genetico eterogeneo da topo a topo, capace di mimare la diversità genetica dell'uomo. I dati raccolti indicano che la stessa mutazione CFTR-F508del nel contesto di diversi profili genetici influenza diversamente la sopravvivenza prenatale e postnatale. La relazione temporale e causale tra infiammazione e infezione polmonare nell'uomo rimane a oggi poco chiara: i modelli di topo CC con CFTR-F508del hanno permesso di stabilire che la risposta infiammatoria respiratoria caratterizzata da un aumento di cellule del sistema immunitario (quali neutrofili e monociti infiltranti) è evidente in età molto precoce e prima che ci siano stimoli infettivi. La misurazione di biomarcatori di infiammazione e danno tissutale (citochine/chemochine, mieloperossidasi ed elastasi) conferma la presenza di questo fenotipo infiammatorio respiratorio molto precoce e associato alla mutazione F508del.

Il fenotipo polmonare correla con un'infiammazione sistemica e una patologia intestinale molto grave indicando un possibile legame tra intestino e la patologia in altri organi nelle prime fasi

## Per saperne di più



di malattia. Infatti, trattamenti farmacologici che risolvono la patologia intestinale attenuano anche l'infiammazione sistemica e polmonare.

Lo studio svolto in questo progetto suggerisce che il profilo genetico dell'ospite può influenzare lo sviluppo di fenotipi di malattia attualmente non identificati e aprire nuove ipotesi sulla malattia. Si prevede che lo sviluppo di questi nuovi modelli di topo supporti una comprensione più dettagliata della patogenesi della FC e studi traslazionali nella popolazione umana. In particolare, gli sforzi di ricerca incentrati su organi extrapolmonari sono determinanti nell'era in cui le terapie altamente efficaci con i modulatori di CFTR stanno migliorando significativamente le manifestazioni polmonari.

## Abstract presentati a congressi scientifici



- ***$\Delta F508$ -CFTR mutation in genetically diverse collaborative cross mice expands CF disease-relevant phenotypes***  
North American Cystic Fibrosis Conference, November 2 - 5, 2021, Fully Virtual  
2021, Sipione B, Lorè N, Rossi G et al
- ***F508del-CFTR in genetically diverse collaborative cross mice yield cystic fibrosis phenotypes***  
North American Cystic Fibrosis Conference, October 7 - 23, 2020, Sipione B, Lorè NI,  
Rossi G et al
- ***Genomic characterization of a novel mouse model of  $\Delta F508$ -CFTR in genetically-diverse collaborative cross background***  
North American Cystic Fibrosis Conference, October 7 - 23, 2022, D'Aurora M,  
Sipione B, Colombi F et al

## Rendiconto economico



### AREA 1

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

### Progetto FFC#2/2019

## Correlare muco-microbiota-genotipo per definire nuovi modelli animali di fibrosi cistica



#### Responsabile:

**Alessandra Bragonzi**

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



#### Periodo:

01/09/2019-31/08/2021



#### Grant assegnato:

€ 120.000



#### Usato per:

- Materiale di consumo € 104.094,85
- Spese viaggio/convegni € 1.549,00
- Borse di studio € 10.287,00
- Servizi scientifici € 2.619,15
- Spedizioni € 1.450,00

€ 120.000,00



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

€ 0