



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

AREA 2

Terapie personalizzate



Progetto FFC#7/2021

Attivazione integrinica monocitaria come test di valutazione farmacologica in fibrosi cistica - ulteriore analisi



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Carlo Laudanna
(Dip. di Medicina, Sezione di Patologia
Generale, Università di Verona)



Ricercatori coinvolti: 1



Qual è la durata dello studio: 1 anno

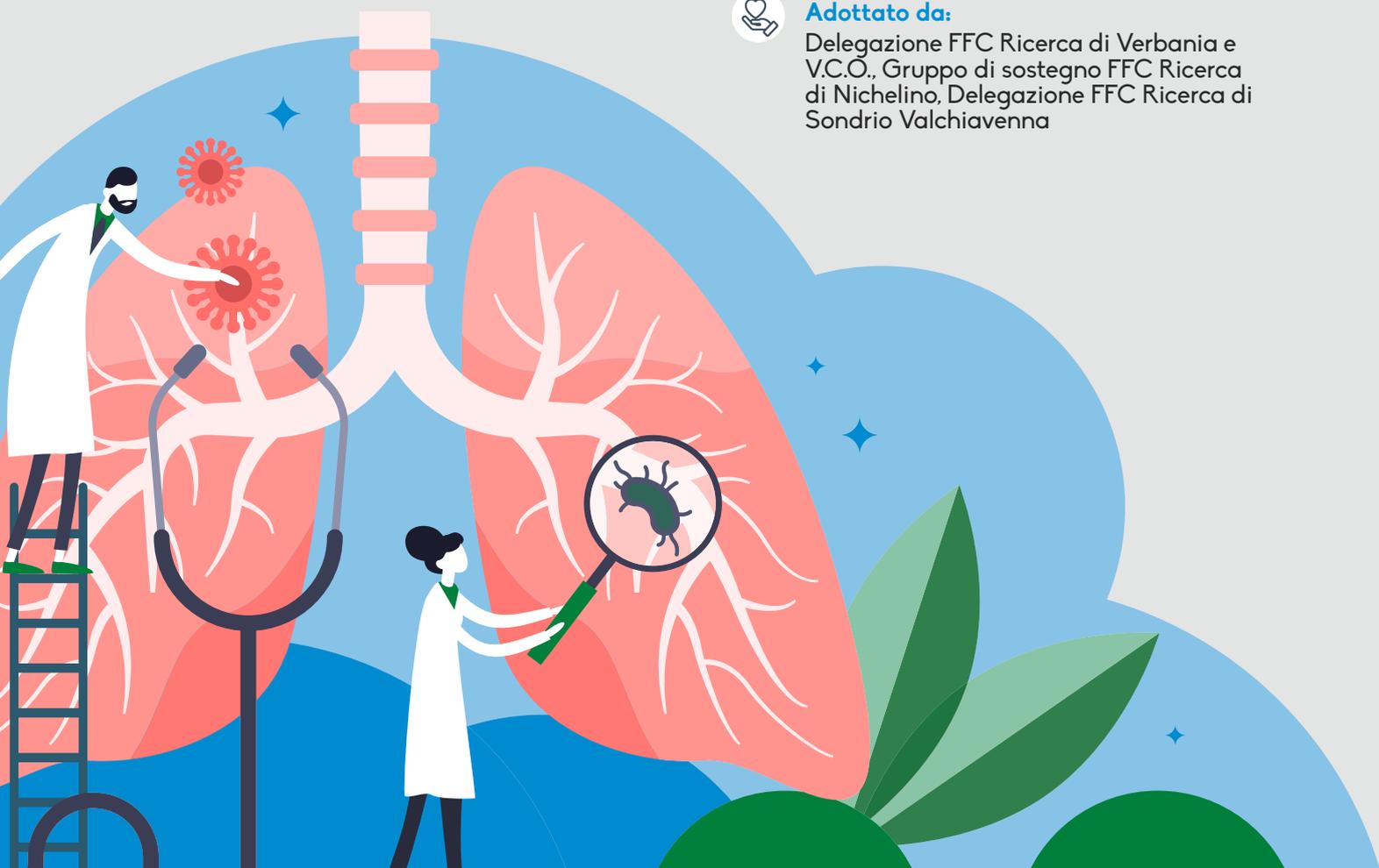


Finanziamento: € 69.850



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Verbania e
V.C.O., Gruppo di sostegno FFC Ricerca
di Nichelino, Delegazione FFC Ricerca di
Sondrio Valchiavenna





Perché è importante

L'infiammazione polmonare persistente è una delle principali cause di declino della funzione respiratoria nelle persone con fibrosi cistica (FC). In questo meccanismo sono coinvolti i monociti (un tipo di globuli bianchi) e le integrine, particolari proteine presenti sulla membrana cellulare responsabili dell'adesione tra le cellule e del reclutamento dei globuli bianchi nel polmone. Si è visto che la proteina CFTR regola l'attivazione dell'integrina LFA-1 (*Lymphocyte function-associated antigen*), soprattutto nei monociti. Se CFTR è difettosa, i monociti non aderiscono tra loro e si accumulano in maniera esagerata, con persistenza dell'infiammazione/infezione polmonare. La correzione farmacologica di CFTR può correggere il difetto di adesione dei monociti: la misura della correzione di questo difetto può essere usata per monitorare le persone con FC in regime terapeutico.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono stati studiati monociti isolati dal sangue periferico di 35 persone con FC, prima e durante il trattamento con Kaftrio o Symkevi.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

È stata valutata l'affinità e la velocità di adesione dell'integrina LFA-1 nei monociti a diversi tempi della terapia con i farmaci. Inoltre sono stati raccolti e analizzati alcuni dati clinici, tra cui il FEV1 (indice di funzione respiratoria) e la concentrazione di cloro sudorale.



Che cosa hanno ottenuto

I dati raccolti mostrano che nel 76% dei pazienti trattati con Kaftrio e nell'83% dei pazienti trattati con Symkevi la terapia farmacologica ha corretto il difetto di adesione nei monociti. Inoltre, si osserva un aumento medio del 26% di capacità respiratoria (FEV1) e una riduzione media del 59% della concentrazione di cloro nel sudore. Da questi risultati emerge che Kaftrio e Symkevi possono correggere il difetto di adesione nei monociti nella FC.



Che cosa succederà ora

I dati ottenuti suggeriscono che la misurazione della adesività dei monociti potrebbe essere usata come nuovo test per monitorare le persone con FC in regime terapeutico. Inoltre, l'attivazione dell'integrina nei monociti FC difettosi rappresenta il primo esempio di correzione farmacologica della malattia da difetto di adesione dei monociti di tipo 1, chiamata LAD-IV (*Leukocyte Adhesion Deficiency-I variant*).

Per saperne di più



Obiettivi

La misurazione dell'attivazione di LFA-1 nei monociti in persone con FC prima e durante il trattamento con Kaftrio (Trikafta negli USA) e Symkevi per monitorare l'efficacia delle terapie per la correzione di CFTR mutata

Nel precedente progetto [FFC#13/2019](#), il gruppo di ricerca ha confermato la correlazione tra CFTR mutata e la mancata attivazione dell'integrina LFA-1 (*Lymphocyte function-associated antigen-1*). Questa osservazione suggerisce che la quantificazione dell'attivazione di LFA-1 nei monociti, un particolare tipo di globuli bianchi, può costituire un marcatore specifico dell'attività di CFTR. In questo progetto, l'obiettivo è dimostrare che la misurazione dell'attivazione di LFA-1 nei monociti può essere usata per monitorare l'esito dei trattamenti di persone con fibrosi cistica (FC) con i farmaci modulatori Kaftrio e Symkevi. Lo studio sarà svolto su campioni di sangue periferico da donatori sani e da persone con FC con mutazioni di tipo II o III, prima e durante la terapia. L'approccio proposto potrebbe migliorare la capacità predittiva e di monitoraggio per nuove terapie correttive di CFTR, consentendo così un approccio personalizzato al trattamento della FC.



Risultati

La misurazione della adesività dei monociti potrebbe essere usata come nuovo test per monitorare le persone con fibrosi cistica in regime terapeutico

La fibrosi cistica (FC) si identifica con una malattia da difetto di adesione di un particolare tipo di globulo bianco, i monociti. La malattia è chiamata *Leukocyte Adhesion Deficiency-1 variant* (LAD-IV, deficit di adesione leucocitaria tipo 1). La correzione farmacologica di CFTR può correggere il difetto di adesione nei monociti: la misura della correzione di questo difetto può essere usata per monitorare le persone con FC in regime terapeutico.

In questo studio sono stati studiati monociti isolati dal sangue periferico di 35 pazienti con FC, prima e durante trattamento con Kaftrio o Symkevi. I risultati mostrano che, nel 76% dei pazienti trattati con Kaftrio e nell'83% dei pazienti trattati con Symkevi, la terapia farmacologica ha corretto il difetto di adesione nei monociti. Inoltre, assieme al recupero dell'adesione, si osserva un aumento medio del 26% di capacità respiratoria (FEV1) e una riduzione media del 59% della concentrazione di cloro nel sudore.

I dati, quindi, mostrano che Kaftrio e Symkevi possono correggere il difetto di adesione nei monociti nella FC. Questo rappresenta il primo esempio di correzione farmacologica di un fenotipo LAD. Inoltre, nella maggioranza dei pazienti trattati con Kaftrio o Symkevi si evidenzia una corrispondenza tra recupero della funzionalità adesiva dei monociti e miglioramento dei parametri clinici. Le informazioni raccolte suggeriscono che la misurazione della adesività dei monociti può essere usata come nuovo test per monitorare le persone con FC in regime terapeutico.

Publicazioni



An isoform of the giant protein titin is a master regulator of human T lymphocyte trafficking

Cell Report, 2023

Cell Reports

CellPress
OPEN ACCESS



Article

An isoform of the giant protein titin is a master regulator of human T lymphocyte trafficking

Lara Toffali,^{1,8} Beatrice D'Ulivo,^{1,8} Cinzia Giagulli,^{2,8} Alessio Montresor,^{1,2} Elena Zenaro,¹ Massimo Delledonne,⁴ Marzia Rossato,⁴ Barbara Iadarola,⁴ Andrea Sbarbati,⁵ Paolo Bernardi,⁵ Gabriele Angelini,¹ Barbara Rossi,¹ Nicola Lopez,¹ Wolfgang A. Linke,⁶ Andreas Unger,⁶ Dario Di Silvestre,⁷ Louise Benazzi,⁷ Antonella De Palma,⁷ Sara Motta,⁷ Gabriela Constantin,^{1,2} Pierluigi Mauri,⁷ and Carlo Laudanna^{1,3,9,*}

¹Department of Medicine, Division of General Pathology, Laboratory of Cell Trafficking and Signal Transduction, University of Verona; 37134 Verona, Veneto, Italy

²Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia; 25123 Brescia, Lombardia, Italy

³The Center for Biomedical Computing (CBMC), University of Verona; 37134 Verona, Veneto, Italy

⁴Department of Biotechnology, University of Verona; 37134 Verona, Veneto, Italy

⁵Department of Neurosciences, Biomedicine and Movement Sciences, University of Verona; 37134 Verona, Veneto, Italy

⁶Institute of Physiology II, University of Muenster, and Heart Center, University Medicine; 37075 Göttingen, Germany

⁷Institute of Biomedical Technologies (ITB) CNR; 20090 Milan, Lombardia, Italy

⁸These authors contributed equally

⁹Lead contact

*Correspondence: carlo.laudanna@univr.it

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112516>

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Italian Association for Cancer Research (AIRC, IG-16797), **Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC), grants #13/2019 and #7/2021**, Fondo Unico Ricerca (FUR) and JointProject 2017 University of Verona, the European Research Council (ERC) Advanced Grant #695714 IMMUNOALZHEIMER (G.C.) and NEXTGENERATIONEU - the Italian Ministry of University and Research, National Recovery and Resilience Plan (NRRP), project MNESYS (PE0000006) (G.C.). We thank Dr. Richard M. Twyman (Twyman Research Management, <https://www.twymanrm.com>) for revision of the manuscript.

Abstract presentati a congressi scientifici



- ***Integrin activation in monocytes as a novel potential test for CFTR targeted compounds in Cystic Fibrosis***
NACFC conference 2022, Philadelphia
- ***A PI3K γ mimetic peptide triggers CFTR gating, bronchodilation and reduced inflammation in obstructive airway diseases***
44th European Cystic Fibrosis Conference, 9–12 June 2021, J Cystic Fibrosis
- ***Effects of ivacaftor therapy confirm the results of therotyping using rectal and nasal epithelial cells of a cystic fibrosis patient carrying the ultra-rare CFTR genotype W57G (c.169T > G)/A234D (c.701C > A)***
44th European Cystic Fibrosis Conference, 9–12 June 2021, J Cystic Fibrosis
- ***Monocyte integrin activation as a CFTR targeted drugs evaluation test in cystic fibrosis patients***
2022 ECFS Conference New Frontiers in Basic Science of Cystic Fibrosis 30 March – 02 April 2022, Albufeira, Portugal
- ***Monocyte integrin activation as a CFTR-targeted drugs evaluation test in cystic fibrosis patients: preliminary analysis***
45th European Cystic Fibrosis Conference, 2022

Rendiconto economico



AREA 2

Terapie personalizzate

Progetto FFC#7/2021

Attivazione integrinica monocitaria come test di valutazione farmacologica in fibrosi cistica - ulteriore analisi



Responsabile:

Carlo Laudanna

(Università degli Studi di Verona, Dipartimento di Medicina)



Periodo:

01/09/2021-31/08/2022



Grant assegnato:

€ 69.850



Usato per:

- Materiale di consumo
- Borse di studio
- Equipment

€ 52.016,90

€ 7.089,00

€ 10.108,52

€ 69.214,42



Saldo (usato per altri progetti):

€ 635,58