



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



Progetto FFC#5/2020

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

Organoidi intestinali per la valutazione e la correzione farmacologica di anomalie nel trasporto di fluidi e correnti anioniche in pazienti affetti da pancreatite



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Luca Frulloni

Università degli Studi di Verona,

Dip. di Medicina, Div. Gastroenterologia

Partner: Hugo De Jonge

Erasmus University Medical Center,

Rotterdam

Vincenzina Lucidi

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,

Centro Fibrosi Cistica, Roma



Ricercatori coinvolti: 8



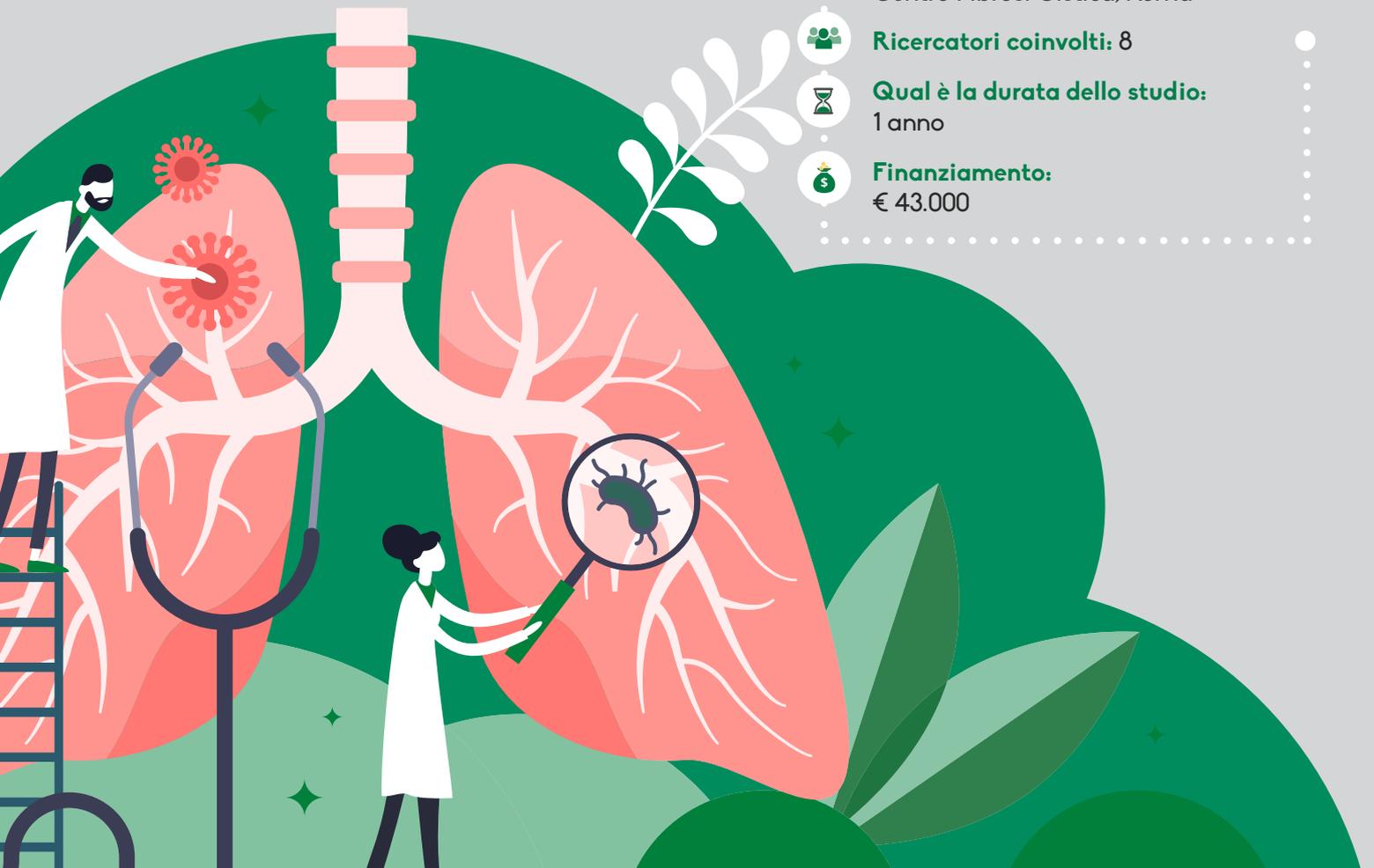
Qual è la durata dello studio:

1 anno



Finanziamento:

€ 43.000





Perché è importante

Il gene CFTR è mutato non solo nella fibrosi cistica (FC) ma anche nella pancreatite idiopatica, una malattia del pancreas che col tempo porta alla cicatrizzazione del tessuto limitando la funzionalità dell'organo. Studiare la pancreatite idiopatica potrebbe portare risvolti utili anche per la FC, in particolare per contrastare eventuali infiammazioni del pancreas.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Il canale CFTR, oltre a essere coinvolto nel trasporto del cloro, interviene anche nella secrezione dello ione bicarbonato. Lo ione bicarbonato svolge un ruolo importante nel pancreas, sia per il corretto funzionamento del muco e sia per l'attivazione degli enzimi pancreatici. Se attivati in maniera anomala, questi enzimi possono causare episodi di pancreatite.

Sono stati creati organoidi intestinali (organi epiteliali in miniatura) ottenuti da cellule della mucosa intestinale di 24 persone con FC per misurare il trasporto di ioni mediato da CFTR.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Gli organoidi sono stati trattati con farmaci modulatori di CFTR per valutare il recupero della funzionalità del canale CFTR, in prospettiva di potenziale terapia per le pancreatiti.



Che cosa hanno ottenuto

I risultati sono ancora in fase di raccolta ed elaborazione ma dai dati preliminari raccolti sembra che negli organoidi trattati con il Kaftrio il trasporto di ioni cloro e bicarbonato è aumentato.



Che cosa succederà ora

Una volta ottenuti i risultati finali, si potranno ricavare interessanti informazioni circa specifici casi che potrebbero trarre vantaggio dall'uso di terapie già disponibili per prevenire episodi di pancreatite che mettono a rischio la salute di pazienti con fibrosi cistica.

Per saperne di più



Obiettivi

Studio dei canali ionici epiteliali nella pancreatite idiopatica con singola mutazione CFTR e nella pancreatite CFTR-correlata: geni, funzioni e possibili terapie.

Partendo dall'osservazione che molti pazienti con pancreatite idiopatica hanno almeno una mutazione CFTR, si intende studiare quali altri geni mutanti vi siano implicati. Saranno studiati anche casi con pancreatite CFTR-correlata, quindi con doppia mutazione CFTR in assenza di manifestazioni tipiche della fibrosi cistica. Usando organoidi intestinali, sviluppati da staminali di epitelio rettale ottenuto da minima biopsia, si valuteranno nelle cellule epiteliali di questi pazienti, con metodi elettrofisiologici, i flussi di elettroliti, cloro e bicarbonato con l'intento di verificare l'efficacia dei nuovi modulatori di CFTR nel ripristinare il normale trasporto di fluidi e ioni, in prospettiva terapeutica della pancreatite.

Risultati

Organoidi intestinali da pazienti con pancreatite idiopatica ricorrente e fibrosi cistica si sono dimostrati un valido modello sperimentale per la valutazione delle anomalie nel trasporto del cloro e del bicarbonato.

In questo progetto i ricercatori hanno valutato il trasporto dello ione bicarbonato in biopsie intestinali e negli organoidi derivati dai pazienti affetti da pancreatite idiopatica ricorrente (PIC) con almeno una copia del gene CFTR mutata. Applicando le tecniche di coltura di organoidi intestinali, i ricercatori hanno sviluppato colonoidi, ovvero colture primarie da cellule della mucosa intestinale da 24 pazienti. Questi modelli sperimentali hanno permesso al gruppo di ricerca di studiare il recupero della funzionalità di CFTR, come il trasporto dello ione bicarbonato, che potrebbe essere specificamente alterata in alcuni di questi soggetti. Lo ione bicarbonato è infatti essenziale per il corretto funzionamento del muco e per la corretta attivazione degli enzimi pancreatici che, se attivati in maniera anomala, possono causare episodi di pancreatite. Data la complessità delle analisi, i risultati sono ancora in fase di raccolta ed elaborazione: a oggi, i dati di circa metà dei pazienti sono stati analizzati nel laboratorio del partner di progetto, prof. De Jonge a Rotterdam.

I ricercatori contano di riuscire a terminare le analisi entro la fine del 2022.

I dati preliminari sembrano inoltre indicare che il trasporto di ioni cloro e bicarbonato sia aumentato nelle cellule trattate con il Kaftrio, ma servono ulteriori studi per confermare tale dato. Gli esperimenti condotti hanno permesso di ottenere interessanti informazioni circa specifici casi che potrebbero trarre vantaggio dall'uso di terapie già disponibili per prevenire pericolosi episodi di pancreatite che mettono a rischio la salute di pazienti con fibrosi cistica.

Il professo Hugo De Jonge è deceduto nel giugno 2022.

Rendiconto economico



Progetto FFC#5/2020

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

Organoidi intestinali per la valutazione e la correzione farmacologica di anomalie nel trasporto di fluidi e correnti anioniche in pazienti affetti da pancreatite



Periodo:
01/09/2020 – 31/08/2021



Responsabile:
Luca Frulloni
Università degli Studi di Verona, Dipartimento di Medicina, Div. Gastroenterologia



Partner:
Hugo De Jonge
Erasmus University Medical Center, Rotterdam, NL

Vincenzina Lucidi
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Centro Fibrosi Cistica



Grant assegnato: **€43.000**



Usato per:

• Materiale di consumo	€23.868
• Borse di studio	€17.200
	€41.068



Saldo (usato per altri progetti) **€1.932**