



*Fondazione per la Ricerca  
sulla Fibrosi Cistica - Onlus  
italian cystic fibrosis research foundation*

# XIX CONVENTION OF INVESTIGATORS IN CYSTIC FIBROSIS

25 – 26 novembre 2021

# Carlo Laudanna

Università degli Studi di Verona, Dipartimento di  
Medicina, Sezione di Patologia Generale

**“Monocyte integrin activation as a cystic fibrosis  
drug evaluation test: validation phase”**

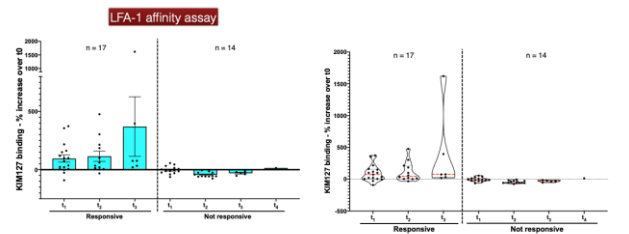
**FFC#7/2021**

# OBIETTIVI SCHEMATICI DEL PROGETTO:

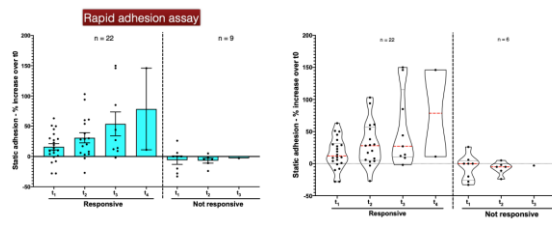
**Lo stato di attivazione di LFA-1 nei monociti è un marcatore dell'attività di CFTR. Il progetto intende dimostrare che la misurazione dell'attivazione della  $\beta_2$  integrina LFA-1 espressa dai monociti circolanti può essere utilizzata per monitorare l'efficacia dei trattamenti dei pazienti CF con i farmaci correttivi TRIFAKTA e SYMKEVI**

# DATI PRELIMINARI:

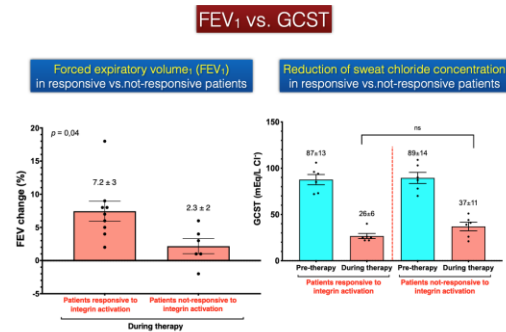
1. La misurazione dell'affinità di LFA-1 e dell'adesione sono entrambe utili per rilevare la correzione del difetto di attivazione integrinica durante il trattamento con farmaci che correggono CFTR (Figura 1 e 2);
2. Percentuali variabili (dal 55% al 71%) dei pazienti CF studiati sottoposti a terapie correttive CFTR manifestano una correzione effettiva simultanea dell'attivazione di LFA-1;
3. Sia Trikafta che Symkevi ripristinano l'attivazione dell'integrina;
4. Il miglioramento del FEV<sub>1</sub> correla con la correzione della funzione integrinica, ma non con la riduzione della concentrazione di cloro nel sudore (Figura 3).



**Figure 1:** Averaged data of all 31 patients grouped as responsive and not responsive. Evaluation of LFA-1 intermediate affinity state upon fMLP triggering in monocytes isolated from CF patients. **Shown is % increase over 0**; t1 - t2 - t3 - t4 = patient treated with TRIKAFTA or SYMKEVI for different times. Bars are SD. Dots are individual patients. Upper and lower dotted lines in violin plots are quartiles; middle line is median.



**Figure 2:** Averaged data of all 31 patients grouped as responsive and not responsive. Evaluation of adhesion to ICAM-1 upon fMLP triggering in monocytes isolated from CF patients. **Shown is % increase over 0**; t1 - t2 - t3 - t4 = patient treated with TRIKAFTA or SYMKEVI for different times. Dots are individual patients. Upper and lower dotted lines in violin plots are quartiles; middle line is median.



**Figure 3:** Comparative analysis of Forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>) vs. reduction of sweat chloride concentration (Gibson-Cook Sweat test), in responsive vs. not-responsive patients.

L'analisi preliminare dei monociti isolati da 31 pazienti trattati con farmaci correttivi CFTR, mostra che la quantificazione dello stato di affinità LFA-1 e della adesione all'ICAM-1 può rilevare (o anticipare) l'esito della terapia CF. I dati preliminari non solo supportano la proposta di un nuovo metodo per monitorare/prevedere l'esito delle terapie di correzione della CFTR nei pazienti CF, ma rappresentano il primo esempio di un fenotipo LAD (LAD-IV) efficacemente corretto da un trattamento farmacologico.

## COME QUESTO PROGETTO CONTRIBUISCE ALL'AVANZAMENTO DELLA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA

**Il nuovo approccio si basa sull'ottenimento minimamente invasivo di campioni di sangue da pazienti e analisi *in vitro* molto sensibile; esso ha il potenziale di facilitare notevolmente la capacità predittiva e di monitoraggio di nuove terapie correttive di CFTR, consentendo così un approccio personalizzato al trattamento della Fibrosi Cistica.**