



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



### Progetto FFC#9/2019

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

## Mutazioni orfane presenti nei pazienti italiani con fibrosi cistica: caratterizzazione della risposta ai farmaci modulatori di CFTR e saggio della risposta agli inibitori della proteina RNF5



#### Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile:

**Nicoletta Pedemonte**

*IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC  
Genetica Medica, Genova*

Partner:

**Andrea Cavalli**

*Istituto Italiano di Tecnologia, Biologia  
Computazionale e Chimica, Genova*



Ricercatori coinvolti: 10



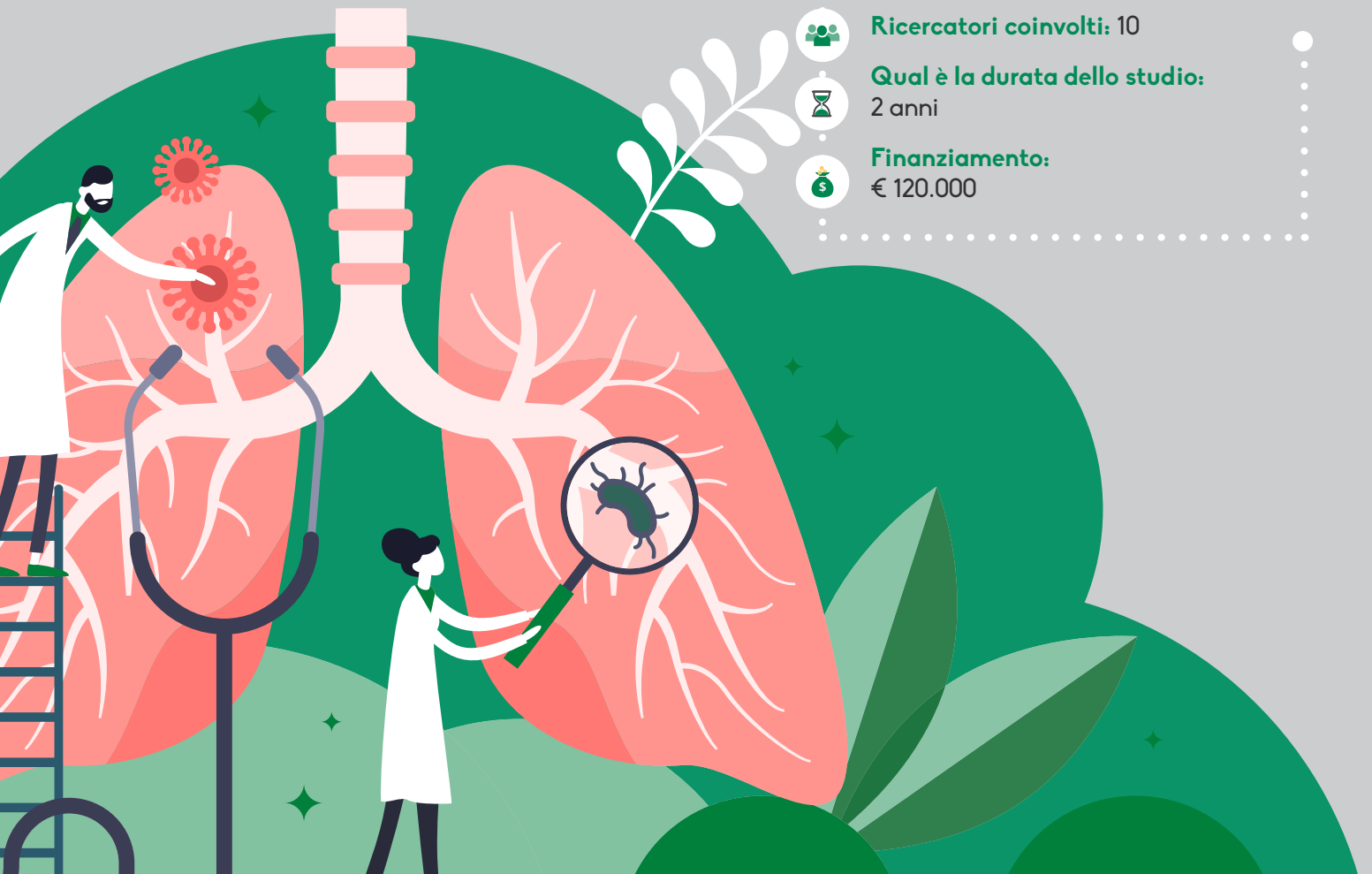
Qual è la durata dello studio:

2 anni



Finanziamento:

€ 120.000





## Perché è importante

I farmaci modulatori attualmente disponibili sono stati approvati solo per alcune delle mutazioni che causano la fibrosi cistica (FC), ma potrebbero essere efficaci anche per altre. È di estrema importanza avere a disposizione strumenti che permettano di valutare l'efficacia di farmaci (già approvati o in fase di test o sviluppo clinico) su cellule di pazienti con mutazioni comuni o rare.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Attraverso *brushing* nasale (spazzolamento della mucosa interna nasale), sono state ottenute e fatte crescere in laboratorio delle cellule di persone con FC. Tali cellule sono state usate per studiare l'effetto di farmaci e altri composti sull'attività di CFTR, senza che questi vengano somministrati direttamente ai pazienti. L'effetto dei farmaci sulle cellule è stato valutato con studi di elettrofisiologia (per il funzionamento elettrico) e di biochimica (per i meccanismi chimici). Questa strategia è chiamata *theratyping*, che si può tradurre come *teratipizzazione*: significa disegnare un'apposita terapia (*therapy*) a seconda del tipo (*type*) di mutazione presente.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

I test di efficacia dei farmaci sono stati eseguiti su cellule di pazienti portatori di varie mutazioni, non solo la più comune F508del. È stata analizzata a livello molecolare, l'informazione portata sia dal gene CFTR sia dal suo trascritto (RNA), cioè la molecola che porta le istruzioni per produrre la proteina.



## Che cosa hanno ottenuto

Per quanto riguarda le analisi sulle cellule isolate con *brushing* nasale, in circa la metà dei casi i farmaci si sono dimostrati efficaci nel recupero della funzione di CFTR, a indicare che quelle specifiche mutazioni di CFTR potrebbero trarre beneficio dal trattamento con i farmaci.



## Che cosa succederà ora

La strategia del *theratyping* verrà messa a punto ed eventualmente usata per altri composti e altre mutazioni. Gli studi a livello molecolare di CFTR continueranno per valutare se la proteina mutata è in grado di mantenere qualche tipo di attività e se possa essere recuperata con l'uso di modulatori.

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### **Determinare la risposta di mutazioni orfane di terapia a modulatori di CFTR già conosciuti o di nuova sintesi attraverso saggio su colture di cellule nasali.**

Le mutazioni che causano fibrosi cistica (FC) possono essere suddivise in diverse classi a seconda del meccanismo con cui determinano la perdita di funzione della proteina CFTR. La ricerca ha permesso di identificare composti chimici, o modulatori, che possono recuperare la funzione di CFTR, ma non tutte le mutazioni appartenenti a una stessa classe rispondono allo stesso modo ai diversi modulatori di CFTR. Molti pazienti, inoltre, hanno mutazioni poco studiate, la cui responsività ai trattamenti rimane da determinare. Devono quindi essere sviluppati degli approcci personalizzati per il trattamento del difetto di base in fibrosi cistica. Le colture primarie di cellule nasali derivate da pazienti FC, prelevate attraverso brushing nasale (spazzolamento della mucosa interna nasale), permettono di valutare in maniera poco invasiva l'attività di CFTR e l'effetto dei modulatori sui singoli pazienti. L'obiettivo principale del progetto è determinare la risposta a diversi modulatori attraverso l'uso di queste colture. Il saggio (o test) impiegato potrà essere usato per indagare la risposta individuale del malato che possiede mutazioni CFTR suscettibili a farmaci modulatori già approvati; e per studiare se gli stessi farmaci possono essere efficaci anche per mutazioni non ancora incluse nell'approvazione ufficiale o conosciute per mostrare scarsa risposta clinica ad altri composti. Nel caso di mutazioni che comportano un difetto di maturazione della proteina CFTR sarà testata anche l'efficacia di un nuovo composto inibitore della proteina RNF5, oggetto del precedente progetto FFC#9/2017, in modo da conoscere la possibilità di sviluppare le associazioni farmacologiche più promettenti.



### Risultati

#### **Caratterizzate mutazioni orfane di 150 individui e loro responsività a modulatori di CFTR approvati: per la metà di esse la funzionalità è recuperata con l'uso combinato di potenziatori e correttori.**

In Italia molte persone FC hanno mutazioni rare orfane di terapia. Lo studio si proponeva di studiare il difetto causato da queste mutazioni e valutare la loro responsività ai farmaci modulatori, con l'obiettivo finale di identificare la migliore opzione terapeutica disponibile. Ciò è stato ottenuto attraverso l'uso di cellule nasali dei pazienti, raccolte mediante spazzolamento nasale e coltivate in laboratorio usando metodologie consolidate. Questi modelli *ex vivo* sono stati usati per studiare l'espressione di CFTR, valutarne l'attività e la risposta ai modulatori.

Grazie alla collaborazione con vari Centri FC sono stati reclutati 150 individui portatori di mutazioni orfane (quali P5L, G85E, R347P, N1303K, I506V, T1036I, V317A, R1066C, M1V, L1077P e altre). Studi elettrofisiologici e biochimici effettuati sulle cellule nasali dei pazienti hanno permesso di caratterizzare il difetto molecolare causato dalle mutazioni e la responsività ai modulatori di CFTR approvati e a composti in fase preclinica. Gli studi hanno dimostrato che alcune di queste mutazioni sono sensibili ai modulatori: in particolare, circa il 50% delle persone reclutate ha una mutazione che può essere recuperata dall'uso combinato di un potenziatore e correttori e potrebbe trarre beneficio dal trattamento con questi farmaci.

Il gruppo di ricerca ha ottenuto interessanti risultati anche dalle analisi molecolari del trascritto di CFTR (cioè della molecola di RNA che porta le informazioni per la produzione della proteina) in persone che portano mutazioni *frameshift* (cioè che portano allo slittamento del codice di lettura). Infatti, mentre in questi casi ci si aspetterebbe la degradazione del trascritto anomalo, i risultati del progetto dimostrano che, quando la mutazione è nella zona iniziale della sequenza di DNA di CFTR, il trascritto è presente e potrebbe permettere la produzione di una proteina priva della parte iniziale. Gli studi dei ricercatori sono adesso rivolti a capire se questa proteina mutata mantenga una attività e se sia responsiva ai modulatori.

## Pubblicazioni



**Discovery of novel VX-809 hybrid derivatives as F508del-CFTR correctors by molecular modeling, chemical synthesis and biological assays, *European journal of medicinal chemistry*, Volume 208, Dicembre 2020**

European Journal of Medicinal Chemistry 208 (2020) 112833



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

**European Journal of Medicinal Chemistry**

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>



Research paper

**Discovery of novel VX-809 hybrid derivatives as F508del-CFTR correctors by molecular modeling, chemical synthesis and biological assays**



Alice Parodi <sup>a,1</sup>, Giada Righetti <sup>b,1</sup>, Emanuela Pesce <sup>c</sup>, Annalisa Salis <sup>d</sup>, Bruno Tasso <sup>b</sup>, Chiara Urbinati <sup>e</sup>, Valeria Tomati <sup>c</sup>, Gianluca Damonte <sup>a,d</sup>, Marco Rusnati <sup>e</sup>, Nicoletta Pedemonte <sup>c</sup>, Elena Cichero <sup>d,\*\*</sup>, Enrico Millo <sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Experimental Medicine, Section of Biochemistry, University of Genoa, Viale Benedetto XV 1, 16132, Genoa, Italy

<sup>b</sup> Department of Pharmacy, Section of Medicinal Chemistry, School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Genoa, Viale Benedetto XV, 3, 16132, Genoa, Italy

<sup>c</sup> UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy

<sup>d</sup> Center of Excellence for Biomedical Research (CEBR), University of Genoa, Viale Benedetto XV 9, 16132, Genoa, Italy

<sup>e</sup> Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, 25123, Brescia, Italy

### Acknowledgment

We wish to thank Prof. Robert C. Ford, University of Manchester, UK for providing purified intact human F508del-CFTR protein.

This work was supported by Fondazione Italiana Fibrosi Cistica FFC#6/2017 to EM and EC (with the contribution of Delegazione FFC di Verona Valpolicella), FFC #10/2019 to MR (with the contribution of Delegation of Vittoria Ragusa, Siracusa e Catania Mascalucia) and FFC #9/2019 to NP (with the contribution of "Delegazione FFC di Genova con Gruppo di sostegno FFC di Savona Spotorno", "Delegazione FFC di Valle Scrivia Alessandria", "Delegazione FFC di Montescaglioso", and "Delegazione FFC di Ascoli Piceno"). Work in NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per Mille and Ricerca Corrente (Linea 1).

## Pubblicazioni



**Distinctive lipid signatures of bronchial epithelial cells associated with cystic fibrosis drugs, including Trikafta, *JCI insight*, Volume 5, Agosto 2020**

**JCI** insIGHT

RESEARCH ARTICLE

# Distinctive lipid signatures of bronchial epithelial cells associated with cystic fibrosis drugs, including Trikafta

Nara Liessi,<sup>1</sup> Emanuela Pesce,<sup>2</sup> Clarissa Braccia,<sup>3</sup> Sine Mandrup Bertozzi,<sup>1</sup> Alessandro Giraud,<sup>3</sup> Tiziano Bandiera,<sup>3</sup> Nicoletta Pedemonte,<sup>2</sup> and Andrea Armirotti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Analytical Chemistry Lab, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova, Italy. <sup>2</sup>L'Unità Operativa Complessa (UOC) Genetica Medica, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Giannina Gaslini, Genova, Italy. <sup>3</sup>D3 PharmaChemistry, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova, Italy.

### Acknowledgments

This work was supported by Italian Cystic Fibrosis Foundation grants (FFC 1/2018 and FFC 1/2019 to AA and FFC 9/2019 to NP) and contributions from "Delegazione FFC di Genova con Gruppo di sostegno FFC di Savona Spotorno," "Delegazione FFC di Valle Scrivia Alessandria," "Delegazione FFC di Montescaglioso," and "Delegazione FFC di Ascoli Piceno." This work was also supported by Italian Cystic Fibrosis Foundation grant "Task Force for Cystic Fibrosis" to TB. Work in the NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health, through Cinque per mille and Ricerca Corrente (Linea 1).

## Pubblicazioni



**In silico drug repositioning on F508del-CFTR: A proof-of-concept study on the AIFA library, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 213, Marzo 2021**

European Journal of Medicinal Chemistry 213 (2021) 113186



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

**European Journal of Medicinal Chemistry**

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>



Research paper

**In silico drug repositioning on F508del-CFTR: A proof-of-concept study on the AIFA library**



Alessandro Orro <sup>a,1</sup>, Matteo Uggeri <sup>a,b,1</sup>, Marco Rusnati <sup>c</sup>, Chiara Urbinati <sup>c</sup>, Nicoletta Pedemonte <sup>d</sup>, Emanuela Pesce <sup>d</sup>, Marco Moscatelli <sup>a</sup>, Rita Padoan <sup>e</sup>, Elena Cichero <sup>b</sup>, Paola Fossa <sup>b</sup>, Pasqualina D'Ursi <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute for Biomedical Technologies, National Research Council (ITB-CNR), Segrate, MI, Italy

<sup>b</sup> Department of Pharmacy, Section of Medicinal Chemistry, School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Genova, Genova, Italy

<sup>c</sup> Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, Brescia, Italy

<sup>d</sup> UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

<sup>e</sup> Department of Pediatrics, Regional Support Centre for Cystic Fibrosis, Children's Hospital-ASST Spedali Civili, University of Brescia, Brescia, Italy

## Funding

**This research was funded by Fondazione Italiana Fibrosi Cistica, project FFC #10/2019 to MR, PF and AO (Delegation of Vittoria Ragusa, Siracusa e Catania Mascalucia) and FFC #9/2019 to NP (Delegazione FFC di Genova con Gruppo di sostegno FFC di Savona Spotorno, Delegazione FFC di Valle Scrivia Alessandria, Delegazione FFC di Montescaglioso, Delegazione FFC di Ascoli Piceno).**

Italian Ministry of Education, University and Research (MIUR) PON ELIXIR (PIR01\_00017) and CNRbiOmics, from pan-European research infrastructure for Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) for AO and PD. Work in NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per Mille and Ricerca Corrente (Linea 1).



## Pubblicazioni



**Partial Rescue of F508del-CFTR Stability and Trafficking Defects by Double Corrector Treatment, *International journal of molecular sciences*, Volume 22, Maggio 2021**



International Journal of  
*Molecular Sciences*



Article

### Partial Rescue of F508del-CFTR Stability and Trafficking Defects by Double Corrector Treatment

Valeria Capurro <sup>1,†</sup>, Valeria Tomati <sup>1,†</sup>, Elvira Sondo <sup>1</sup>, Mario Renda <sup>2</sup>, Anna Borrelli <sup>2</sup>, Cristina Pastorino <sup>1</sup>, Daniela Guidone <sup>2</sup>, Arianna Venturini <sup>2</sup>, Alessandro Giraudo <sup>3</sup>, Sine Mandrup Bertozzi <sup>4</sup>, Iliaria Musante <sup>1,5</sup>, Fabio Bertozzi <sup>3</sup>, Tiziano Bandiera <sup>3</sup>, Federico Zara <sup>1,5</sup>, Luis J. V. Galiotta <sup>2,6,\*</sup> and Nicoletta Pedemonte <sup>1,\*</sup>

- <sup>1</sup> U.O.C. Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy; valeriapapurro@yahoo.it (V.C.); valeriatomati@gaslini.org (V.T.); elvirasondo@gaslini.org (E.S.); cristinapastorino22@gmail.com (C.P.); ilaria.musante@unige.it (I.M.); federico.zara@unige.it (F.Z.)
  - <sup>2</sup> Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), 80078 Pozzuoli, Italy; m.renda@tigem.it (M.R.); a.borrelli@tigem.it (A.B.); d.guidone@tigem.it (D.G.); a.venturini@tigem.it (A.V.)
  - <sup>3</sup> D3-PharmaChemistry, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, 16163 Genova, Italy; alessandro.giraudo@iit.it (A.G.); fabio.berozzi@iit.it (F.B.); tiziano.bandiera@iit.it (T.B.)
  - <sup>4</sup> Analytical Chemistry Lab, Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, 16163 Genova, Italy; sine.berozzi@iit.it
  - <sup>5</sup> Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOGMI), University of Genoa, 16132 Genova, Italy
  - <sup>6</sup> Department of Translational Medical Sciences (DISMET), University of Naples Federico II, 80131 Naples, Italy
- \* Correspondence: l.galiotta@tigem.it (L.J.V.G.); nicolettapedemonte@gaslini.org (N.P.)  
† These authors equally contributed to this paper and are listed in alphabetical order.

**Author Contributions:** Conceptualization, N.P. and L.J.V.G.; methodology, V.C., V.T., E.S., M.R., A.B., C.P., D.G., A.V., A.G., S.M.B., I.M., and F.B.; investigation, V.C., V.T., E.S., M.R., A.B., C.P., D.G., A.V., A.G., S.M.B., and I.M.; resources, N.P., T.B., F.Z., and L.J.V.G.; data curation, N.P. and L.J.V.G.; writing—original draft preparation, N.P.; writing—review and editing, N.P. and L.J.V.G.; visualization, N.P. and L.J.V.G.; supervision, N.P., T.B., and L.J.V.G.; funding acquisition, N.P., T.B., F.Z., and L.J.V.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by Italian Cystic Fibrosis Foundation grants FFC #9/2019 to N.P. (with the contribution of “Delegazione FFC di Genova con Gruppo di sostegno FFC di Savona Spotorno”, “Delegazione FFC di Valle Scrivia Alessandria”, “Delegazione FFC di Montescaglioso”, and “Delegazione FFC di Ascoli Piceno”), FFC#6/2019 to L.J.V.G., and “Task Force for Cystic Fibrosis—Extension” to T.B. Work in N.P.’s lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente (Linea1). L.J.V.G. also acknowledges grant TMLGCBX16TT from the Telethon Foundation.

## Pubblicazioni



**Proteomics and Metabolomics for Cystic Fibrosis Research, *International Journal of Molecular Sciences*, Volume 21, Luglio 2020**




International Journal of  
*Molecular Sciences*



Review

### **Proteomics and Metabolomics for Cystic Fibrosis Research**

Nara Liessi <sup>1</sup>, Nicoletta Pedemonte <sup>2</sup>, Andrea Armirotti <sup>1,\*</sup> and Clarissa Braccia <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Analytical Chemistry Lab, Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, 16163 Genova, Italy; nara.liessi@iit.it

<sup>2</sup> U.O.C. Genetica Medica, IRCCS Giannina Gaslini, Via Gerolamo Gaslini 5, 16147 Genova, Italy; nicoletta.pedemonte@unige.it

<sup>3</sup> D3PharmaChemistry, Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, 16163 Genova, Italy; clarissa.braccia@iit.it

\* Correspondence: andrea.armirotti@iit.it; Tel.: +39-010-2896-938

Received: 9 May 2020; Accepted: 27 July 2020; Published: 30 July 2020



**Author Contributions:** All authors contributed to the investigation of current literature and to its critical discussion. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by Italian Cystic Fibrosis Foundation grants FFC 1/2018 and FFC 1/2019 to A.A. and FFC #9/2019 to NP. Work in NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente (Linea 1).

**Acknowledgments:** The help and support of “Delegazione FFC di Genova con Gruppo di sostegno FFC di Savona Spotorno”, “Delegazione FFC di Valle Scrivia Alessandria”, “Delegazione FFC di Montescaglioso”, “Delegazione FFC di Prato”, “Gruppo di sostegno FFC di Nichelino” “Delegazione FFC di Rovigo”, “Gruppo amici della Kitty” and “Delegazione FFC di Ascoli Piceno” is gratefully acknowledged.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.



## Pubblicazioni



Proteostasis Regulators in Cystic Fibrosis: Current Development and Future Perspectives, *Journal of medicinal chemistry*, Volume 65, Aprile 2022

Journal of  
**Medicinal  
Chemistry**



pubs.acs.org/jmc

Perspective

### Proteostasis Regulators in Cystic Fibrosis: Current Development and Future Perspectives

Irene Brusa, Elvira Sondo, Federico Falchi, Nicoletta Pedemonte, Marinella Roberti,\* and Andrea Cavalli



Cite This: *J. Med. Chem.* 2022, 65, 5212–5243



Read Online

#### ■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a grant from the **Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC#09/2019)**, by the Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) and the University of Bologna - Alma Mater Studiorum.

## Publicazioni



**Synthesis and biological evaluation of thiazole derivatives on basic defects underlying cystic fibrosis, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 30, Novembre 2020**

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 30 (2020) 127473



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

**Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bmcl](http://www.elsevier.com/locate/bmcl)



**Synthesis and biological evaluation of thiazole derivatives on basic defects underlying cystic fibrosis**



Emanuela Pesce<sup>a</sup>, Nicoletta Pedemonte<sup>a</sup>, Alberto Leoni<sup>b</sup>, Alessandra Locatelli<sup>b</sup>, Rita Morigi<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> U.O.C. Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Via Gerolamo Gaslini 5, 16147 Genova, Italy

<sup>b</sup> Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, Via Belmeloro 6, 40126 Bologna, Italy

### Acknowledgements

Work in N.P. lab is supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente (Linea1), and by grants from the Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC no. 9/2017 with the contribution of “Delegazione FFC di Genova con Gruppo di Sostegno FFC di Savona Spotorno”, “Un fiore per Valeria [Assemini – Cagliari]”, “Gruppo di Sostegno FFC di Vigevano”, “Delegazione FFC della Valdadige”, and “Delegazione FFC di Lodi”; FFC no. 9/2019 with the contribution of “Delegazione FFC di Genova con Gruppo di Sostegno FFC di Savona Spotorno”, “Delegazione FFC di Valle Scrivia Alessandria”, “Delegazione FFC di Montescaglioso”, and “Delegazione FFC di Ascoli Piceno”).

## Publicazioni



The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs, *International journal of molecular sciences*, Volume 23, Marzo 2022



International Journal of  
*Molecular Sciences*



Article

### The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs

Elvira Sondo <sup>1,†</sup>, Federico Cresta <sup>2,†</sup>, Cristina Pastorino <sup>3</sup>, Valeria Tomati <sup>1</sup>, Valeria Capurro <sup>1</sup>, Emanuela Pesce <sup>1</sup>, Mariateresa Lena <sup>1</sup>, Michele Iacomino <sup>1</sup>, Ave Maria Baffico <sup>4</sup>, Domenico Coviello <sup>4</sup>, Tiziano Bandiera <sup>5</sup>, Federico Zara <sup>1,3</sup>, Luis J. V. Galietta <sup>6,7</sup>, Renata Bocciardi <sup>1,3</sup>, Carlo Castellani <sup>2,\*,‡</sup> and Nicoletta Pedemonte <sup>1,\*,‡</sup>



**Citation:** Sondo, E.; Cresta, F.; Pastorino, C.; Tomati, V.; Capurro, V.; Pesce, E.; Lena, M.; Iacomino, M.; Baffico, A.M.; Coviello, D.; et al. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to

- <sup>1</sup> UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy; elvirasondo@gaslini.org (E.S.); valeriatomati@gaslini.org (V.T.); valeriacapurro@gaslini.org (V.C.); emanuela.pesce@yahoo.it (E.P.); mariateresalena@gaslini.org (M.L.); micheleiacomino@gaslini.org (M.I.); federico.zara@unige.it (F.Z.); renata.bocciardi@unige.it (R.B.)
  - <sup>2</sup> UOSD Centro Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy; federicocresta@gaslini.org
  - <sup>3</sup> Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINO GMI), University of Genoa, 16132 Genoa, Italy; cristinapastorino22@gmail.com
  - <sup>4</sup> UOC Laboratorio di Genetica Umana, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16147 Genova, Italy; avemariabaffico@gaslini.org (A.M.B.); domenicoCoviello@gaslini.org (D.C.)
  - <sup>5</sup> D3-PharmaChemistry, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, 16163 Genova, Italy; tiziano.bandiera@iit.it
  - <sup>6</sup> Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), 80078 Pozzuoli, Italy; l.galietta@tigem.it
  - <sup>7</sup> Department of Translational Medical Sciences (DISMET), University of Naples Federico II, 80131 Naples, Italy
- \* Correspondence: carlocastellani@gaslini.org (C.C.); nicolettapedemonte@gaslini.org (N.P.)  
 † These authors contributed equally as first authors.  
 ‡ These authors contributed equally as last authors.

**Funding:** This work was supported by Cystic Fibrosis Foundation grant PEDEMO20G0 and by Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica grants FFC #9/2019 (with the contribution of “Delegazione FFC di Genova con Gruppo di sostegno FFC di Savona Spotorno”, “Delegazione FFC di Valle Scrivia Alessandria”, “Delegazione FFC di Montescaglioso”, and “Delegazione FFC di Ascoli Piceno”) and FFC #10/2021 (with the contribution of “Delegazione FFC di Genova”, “Gruppo FC Altomilanese”, “Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campiglione Fenile”, and “Delegazione FFC Ricerca di Napoli”) to NP. ES acknowledges grant GR-2018-12367126 by the Italian Ministry of Health. Work in NP lab is also supported by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente. DC and AMB are partially supported by grant MSALRC21 (Ministero Salute Ricerca Corrente); ALBURLORE, DLDG514/20 (Progetto Ricerca collaborativo Rete IRCCS IDEA). This work was developed within the framework of the DINO GMI Department of Excellence of MIUR 2018–2022 (legge 232 del 2016).

## Rendiconto economico



### Progetto FFC#9/2019

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

## Mutazioni orfane presenti nei pazienti italiani con fibrosi cistica: caratterizzazione della risposta ai farmaci modulatori di CFTR e saggio della risposta agli inibitori della proteina RNF5

 <b>Periodo:</b> 01/09/2019 – 31/08/2021	
 <b>Responsabile:</b> <b>Nicoletta Pedemonte</b> <i>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC Genetica Medica, Genova</i>	
 <b>Partner:</b> <b>Andrea Cavalli</b> <i>Istituto Italiano di Tecnologia, Biologia Computazionale e Chimica, Genova</i>	
 <b>Grant assegnato:</b>	<b>€120.000</b>
 <b>Usato per:</b>	
• Materiale di consumo	€74.150
• Borse di studio	€41.000
• Servizi scientifici	€600
	<b>€115.750</b>
 <b>Saldo (usato per altri progetti)</b>	<b>€4.250</b>