



**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#1/2021

**Esplorazione multiomica del lipidoma dell'epitelio
bronchiale primario della FC e del suo ruolo nel
recupero di CFTR**



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Andrea Armirotti
(Istituto Italiano di Tecnologia, Genova)



Partner: Valeria Tomati

(UOC Genetica Medica, Istituto Giannina
Gaslini, Genova)



Ricercatori coinvolti: 4



Qual è la durata dello studio: 2 anni

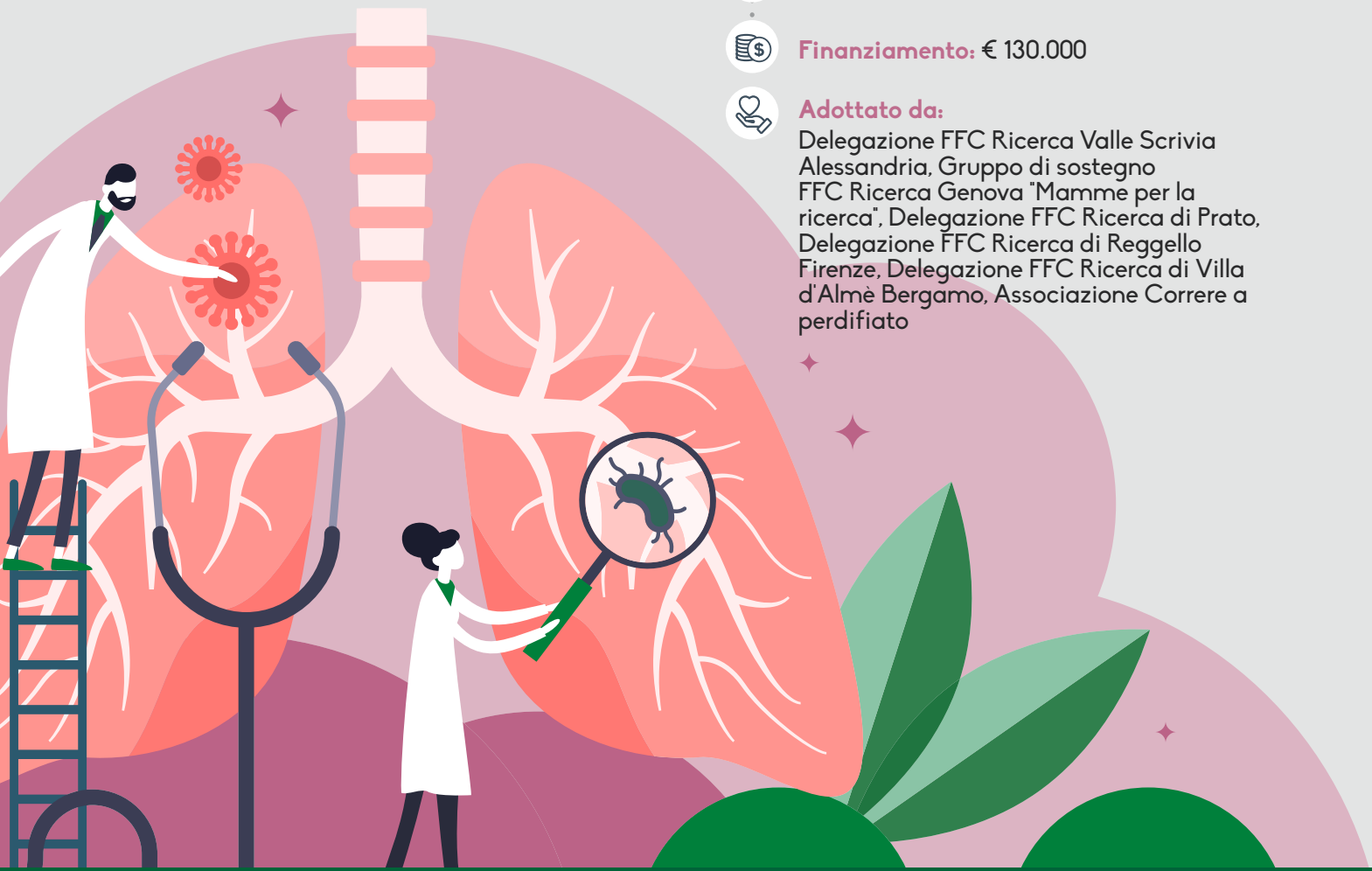


Finanziamento: € 130.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca Valle Scrivia
Alessandria, Gruppo di sostegno
FFC Ricerca Genova "Mamme per la
ricerca", Delegazione FFC Ricerca di Prato,
Delegazione FFC Ricerca di Reggello
Firenze, Delegazione FFC Ricerca di Villa
d'Almè Bergamo, Associazione Correre a
perdifiatto





Perché è importante

I lipidi, ovvero i grassi presenti nella cellula, hanno un ruolo fondamentale per l'attività della proteina CFTR e la sua stabilità sulla membrana plasmatica. Studiare il meccanismo d'azione dei lipidi e il tipo di modifiche che subiscono a causa della fibrosi cistica o a seguito della somministrazione dei farmaci modulatori può dare preziose informazioni sul funzionamento di CFTR stessa. Inoltre, studiare come i modulatori alterano la chimica della cellula è importante per capire quali nuovi meccanismi attivare per ottenere un migliore recupero di CFTR.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono state usate cellule bronchiali ottenute da soggetti con fibrosi cistica (FC) e soggetti sani, trattate *in vitro* per 48 ore con i farmaci che compongono il Kaftrio (elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, ETI) e con un composto di controllo.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

I lipidi e le proteine presenti nelle cellule sono stati estratti, identificati e misurata la loro quantità. I dati ottenuti nelle varie condizioni sono stati messi a confronto per individuare e differenziare selettivamente le molecole alterate dalla malattia e quelle alterate dal trattamento farmacologico.



Che cosa hanno ottenuto

Sono stati quantificati centinaia di lipidi appartenenti a circa 30 diverse famiglie. È stata ottenuta una "mappa" molto precisa e dettagliata dei cambiamenti legati alla malattia e di quelli legati a ETI. Tra questi, si è vista un'alterazione dell'equilibrio tra due particolari tipi di grassi, le diidrocereamidi e le ceramidi.

Inoltre, sono stati individuati lipidi alterati dalla condizione FC che il trattamento con ETI riporta a livelli simili a quelli dei soggetti sani. Infine, è emerso che ci sono altre molecole che vengono alterate da ETI a prescindere dalla mutazione di CFTR, ovvero che cambiano sia in soggetti sani che malati.



Che cosa succederà ora

I ricercatori devono finire di analizzare la gran mole di dati ottenuta, cercando di contestualizzarla in ciò che è noto della biologia della cellula e di CFTR. L'obiettivo è condividere i risultati con tutta la comunità scientifica, in modo che altri ricercatori FC possano usare le informazioni ottenute.

Per saperne di più



Obiettivi

Studiare il contenuto lipidico e proteico dell'epitelio bronchiale in risposta al trattamento con Kaftrio per indagare i meccanismi del recupero di CFTR

Partendo dall'osservazione che il trattamento con Kaftrio e altri farmaci per fibrosi cistica (FC) modificano il contenuto lipidico e proteico delle cellule, i ricercatori si propongono di studiare le alterazioni nelle proteine e nei lipidi dell'epitelio bronchiale da cellule primarie ottenute da persone con FC con mutazione F508del. Saranno valutate tali perturbazioni nel contenuto lipidico e proteico in associazione al trattamento con Kaftrio. I ricercatori studieranno l'epitelio bronchiale di 10 persone con FC con mutazione F508del e 4 con mutazioni a funzione minima e li confronteranno con quelli che otterranno da 10 soggetti non-FC di controllo. Verranno utilizzati strumenti bioinformatici avanzati per studiare il network di lipidi e proteine specificamente associate al recupero di CFTR. I ricercatori si pongono pertanto l'obiettivo di approfondire la conoscenza dei meccanismi alla base del recupero di CFTR, utile per la progettazione di nuovi farmaci per FC.



Risultati

La combinazione elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) modula il contenuto di grassi delle cellule, in particolare a livello degli sfingolipidi

I lipidi, ovvero i grassi presenti nella cellula, hanno un ruolo fondamentale per l'attività della proteina CFTR e la sua stabilità sulla membrana plasmatica.

È stata effettuata un'analisi del lipidoma (insieme di tutti i lipidi nelle cellule) su cellule bronchiali ottenute da soggetti con fibrosi cistica (FC) e soggetti sani, trattate con i farmaci che compongono il Kaftrio (elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, ETI) e con un composto di controllo. Sono stati quantificati centinaia di lipidi appartenenti a circa 30 diverse famiglie con l'obiettivo di evidenziare eventuali alterazioni in alcuni tipi di grassi (per esempio gli sfingolipidi). Sono stati anche valutati i cambiamenti nella localizzazione di circa 5000 proteine nell'epitelio bronchiale umano.

È stata creata una "mappa" molto precisa e dettagliata dei cambiamenti legati alla malattia e di quelli legati a ETI. Pur mostrando una limitata alterazione dei profili di espressione proteica, sono emersi cambiamenti molto significativi e diversificati a livello dei lipidi. I dati raccolti, infatti, mostrano un'alterazione dell'equilibrio tra due tipi di grassi (diidroceramidi e ceramidi) in seguito al trattamento con ETI. Sono stati identificati diversi fosfolipidi i cui livelli in condizioni di FC vengono ripristinati dal trattamento con ETI a livelli simili a quelli dei soggetti sani. Infine, è emerso che ci sono altre molecole che vengono alterate da ETI a prescindere dalla mutazione di CFTR, ovvero che cambiano sia in soggetti sani che malati.

L'analisi della gran mole di dati ottenuta non è ancora terminata: i ricercatori dovranno poi cercare di contestualizzarla in ciò che è noto della biologia della cellula e di CFTR. L'obiettivo è condividere i risultati con tutta la comunità scientifica, in modo che altri ricercatori FC possano usare le informazioni ottenute.

Publicazioni









CFTR Rescue by Lumacaftor (VX-809) Induces an Extensive Reorganization of Mitochondria in the Cystic Fibrosis Bronchial Epithelium

Cells, 2022



Article

CFTR Rescue by Lumacaftor (VX-809) Induces an Extensive Reorganization of Mitochondria in the Cystic Fibrosis Bronchial Epithelium

Clarissa Braccia ¹, Josie A. Christopher ², Oliver M. Crook ^{2,3}, Lisa M. Breckels ², Rayner M. L. Queiroz ², Nara Liessi ⁴, Valeria Tomati ⁵, Valeria Capurro ⁵, Tiziano Bandiera ¹, Simona Baldassari ⁵, Nicoletta Pedemonte ^{5,*}, Kathryn S. Lilley ^{2,*} and Andrea Armirotti ^{4,*}

Funding: This research was funded by Italian Cystic Fibrosis Foundation grants FFC 1/2018, FFC 1/2019 and FFC 1/2021 to A.A. and FFC #9/2019 to N.P. This work was also supported by Italian Cystic Fibrosis Foundation grant “Task Force for Cystic Fibrosis” to T.B. Work in NP lab is also supported by Cystic Fibrosis Foundation (grant PEDEMO20G0) and by the Italian Ministry of Health through Cinque per mille and Ricerca Corrente (Linea1). J.A.C. was funded through a BBSRC iCASE award with Astra Zeneca. Oliver Crook was funded by a Wellcome Trust Mathematical Genomics and Medicine studentship funded by the Cambridge School of Clinical Medicine and by Todd-Bird Junior Research Fellowship from New College Oxford.

Publicazioni



The combination elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) modulates the de novo synthetic pathway of ceramides in a genotype-independent manner

Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society,
2023



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

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



The combination elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) modulates the *de novo* synthetic pathway of ceramides in a genotype-independent manner

Nara Liessi^a, Valeria Tomati^b, Valeria Capurro^b, Nicoletta Loberto^c, Mar Garcia-Aloy^d,
Pietro Franceschi^d, Massimo Aureli^c, Nicoletta Pedemonte^b, Andrea Armirotti^{a,*}

^aAnalytical Chemistry Facility, Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, 16163, Genova, Italy

^bUOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Via Gerolamo Gaslini 5, 16147 Genova, Italy

^cDipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Tradizionale, Università degli Studi di Milano, Via Eli Cervi 93, 20054 Segrate (MI)

^dCentro di Ricerca e Innovazione, Fondazione Edmund Mach, Via Edmund Mach, 1, 38098 San Michele all'Adige, Trento, Italy

Acknowledgements

This work was funded by Fondazione Italiana Ricerca Fibrosi Cistica with grant **FFC#1-2021 to AA.**

Rendiconto economico



AREA 1

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

Progetto FFC#1/2021

Esplorazione multiomica del lipidoma dell'epitelio bronchiale primario della FC e del suo ruolo nel recupero di CFTR



Responsabile:
Andrea Armirotti
(Istituto Italiano di Tecnologia, Genova)



Periodo: 01/09/2021 – 31/08/2023



Grant assegnato: € 130.000



Usato per:

- Materiale di consumo € 73.886
- Spese viaggio/convegni € 168
- Borse di studio € 29.600
- Servizi scientifici € 2.125
- Pubblicazioni scientifiche € 1.995
- Spedizioni € 103
- Consulenze scientifiche € 10.000
- Equipment € 8.905

€ 126.782



Saldo (usato per altri progetti): € 3.218