



**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 #1/2023

**Studio degli effetti secondari del Kaftrio sui grassi
che compongono le cellule**



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Andrea Armirotti
(Istituto Italiano di Tecnologia - IIT Genova)



Partner: Rosaria Bassi

(Dipartimento di Biotecnologie mediche
e Medicina traslazionale, Università degli
Studi di Milano)



Ricercatori coinvolti: 6



Qual è la durata dello studio: 1 anno

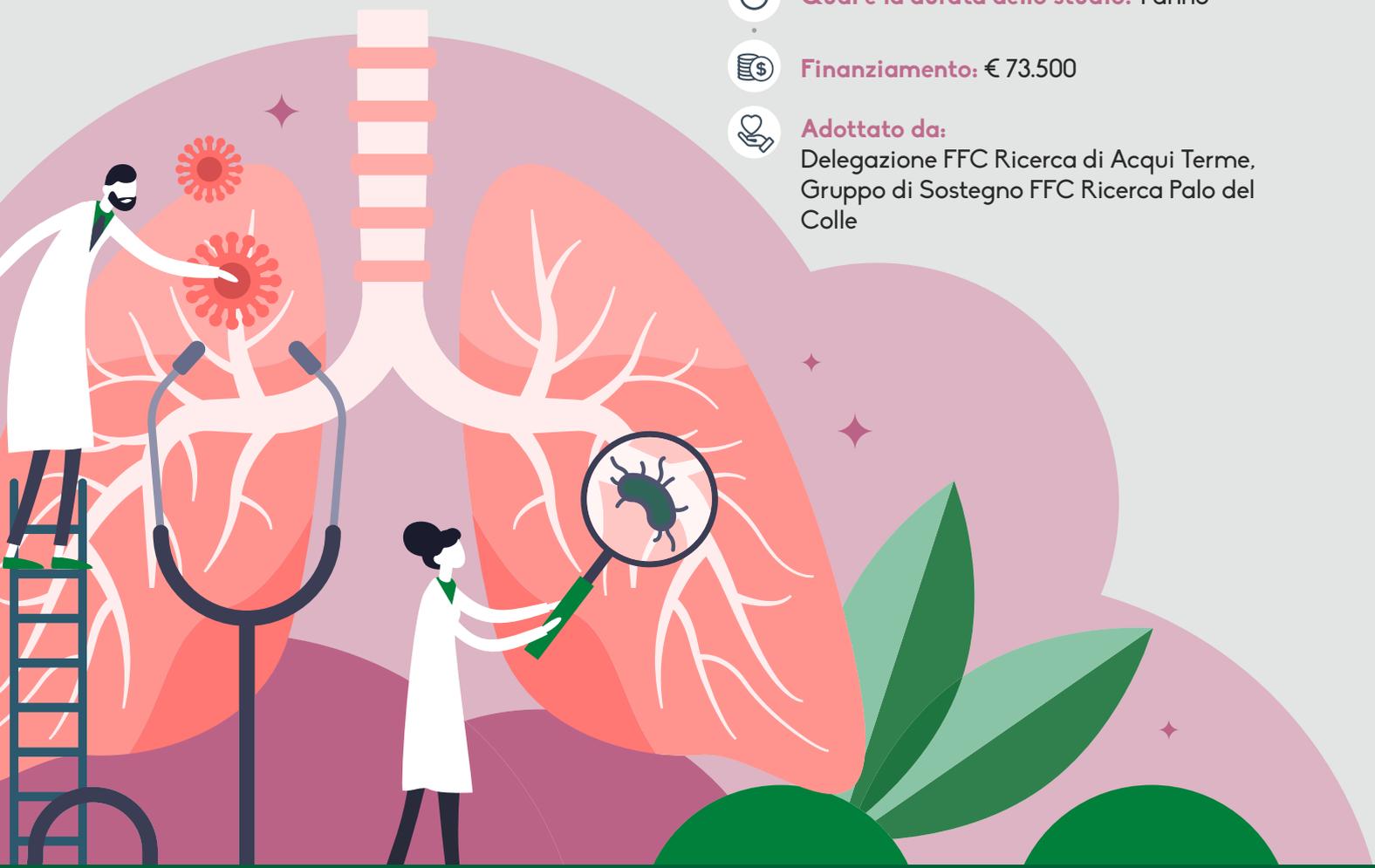


Finanziamento: € 73.500



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Acqui Terme,
Gruppo di Sostegno FFC Ricerca Palo del
Colle





Perché è importante

Questo progetto consente di approfondire la conoscenza sugli effetti della somministrazione del farmaco Kaftrio riguardo l'accumulo di una specifica classe di lipidi (grassi), detti diidroceramidi, che hanno un ruolo molto importante nella vita della cellula. Ciò può aiutare da un lato a contestualizzare alcuni degli effetti collaterali noti e rilevati durante l'uso del farmaco in clinica e dall'altro a tenerne monitorati altri che dovessero insorgere in momenti successivi. Inoltre, ampliare la conoscenza di base sull'azione dei modulatori contribuisce a disegnare altre molecole, ancora più efficaci e sicure.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono state usate cellule bronchiali ottenute da persone con fibrosi cistica (FC) e da soggetti sani, su cui sono stati effettuati esperimenti *in vitro* tramite tecniche biochimiche. Inoltre è stato usato un modello animale per confermare le osservazioni fatte *in vitro*.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

I ricercatori hanno trattato le cellule bronchiali di soggetti con FC e sani con le molecole che compongono il Kaftrio (elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, o ETI) per 15 giorni e hanno poi misurato i livelli di diidroceramidi. Hanno poi ripetuto l'esperimento *in vitro* su cellule di fegato umane e, successivamente, hanno studiato il relativo meccanismo attraverso ulteriori esperimenti. Infine, hanno trattato topi non FC con ETI per 5 giorni e hanno poi misurato i livelli di diidroceramidi nel loro cervello.



Che cosa hanno ottenuto

Una delle componenti di ETI (il tezacaftor) rallenta l'attività di un importante enzima umano chiamato DEGS, inducendo quindi un accumulo di diidroceramidi. Si è dimostrato che questo effetto è legato al farmaco in sé, e non a CFTR né al suo recupero. Si è scoperto che le stesse osservazioni fatte sulle cellule *in vitro* si ripetono anche su topi trattati con ETI per 5 giorni.



Che cosa succederà ora

Il lavoro proseguirà nei prossimi tre anni, anche grazie al supporto di FFC Ricerca, con ulteriori esperimenti su topi, per comprendere se le osservazioni hanno rilevanza pratica dal punto di vista della sicurezza del Kaftrio.

Per saperne di più



Obiettivi

Valutare la possibile rilevanza clinica dell'accumulo di una particolare classe di grassi naturali delle cellule, le diidroceramidi, indotto dal trattamento con il farmaco Kaftrio

Da studi precedenti (FFC#1/2021) si è visto che il trattamento con le molecole che compongono il farmaco modulatore Kaftrio (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ETI) modifica il contenuto dei grassi naturali (o lipidi) delle cellule, in particolare di una famiglia di molecole chiamate sfingolipidi. Nello specifico, è emerso che nelle cellule dell'epitelio bronchiale umano trattate *in vitro* con il farmaco si ha un aumento della quantità di una classe di sfingolipidi chiamati diidroceramidi. Si tratta di molecole simili alle ceramidi, il cui ruolo nella fibrosi cistica è già stato studiato in passato, ma con proprietà significativamente diverse. Questo effetto secondario di ETI non è mai stato descritto prima e, all'interno di questo progetto, i ricercatori si propongono di investigare il suo significato biologico. Attraverso tecniche biochimiche, verrà indagato se e come ETI influisce sugli enzimi che controllano la sintesi degli sfingolipidi, in particolar modo da parte del fegato.

Gli obiettivi finali sono:

- 1) valutare la rilevanza clinica di un potenziale accumulo di diidroceramidi
- 2) aprire la strada alla progettazione di nuovi farmaci, che sfruttano la modulazione della sintesi di ceramidi per potenziare gli effetti benefici sul recupero della proteina CFTR.

I dati raccolti, inoltre, potrebbero aiutare i medici a delineare un modo ancora più sicuro per somministrare il Kaftrio e anticipare eventuali problemi di salute.



Risultati

Tezacaftor, uno dei componenti di Kaftrio, induce un accumulo di diidroceramidi *in vitro* e *in vivo* su modello animale

Il farmaco Kaftrio (ETI) modifica il contenuto dei grassi naturali (o lipidi) delle cellule, in particolare inducendo l'accumulo di una specifica classe di lipidi, detti diidroceramidi, che hanno un ruolo molto importante nella vita della cellula.

Approfondire la conoscenza su questi effetti del farmaco può aiutare a contestualizzare alcuni degli effetti collaterali noti e rilevati durante l'uso in clinica e a tenerne monitorati altri che dovessero insorgere in momenti successivi. Inoltre, ampliare la conoscenza di base sull'azione dei modulatori contribuisce a disegnare altre molecole, ancora più efficaci e sicure.

In questo progetto, continuazione del precedente FFC#1/2021, i ricercatori hanno trattato le cellule bronchiali provenienti da persone con fibrosi cistica (FC) e da soggetti sani con le molecole che compongono il Kaftrio (elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor) per 15 giorni e hanno poi misurato i livelli di diidroceramidi. Hanno poi ripetuto l'esperimento *in vitro* su cellule di fegato umano e, successivamente, hanno studiato il relativo meccanismo usando ulteriori esperimenti.

Dagli esperimenti, è emerso che il tezacaftor rallenta l'attività di un importante enzima umano chiamato DEGS, inducendo quindi un accumulo di diidroceramidi. Si è dimostrato che questo effetto è legato al farmaco in sé, e non a CFTR né al suo recupero.



È stato poi usato un modello animale per confermare le osservazioni fatte *in vitro*: topi non FC sono stati trattati con ETI per 5 giorni e sono stati misurati i livelli di diidroceramidi nel loro cervello. Le stesse osservazioni fatte sulle cellule *in vitro* si sono ripetute anche su topi trattati con ETI per 5 giorni.

Il lavoro proseguirà nei prossimi tre anni, anche grazie al supporto di FFC Ricerca, con ulteriori esperimenti su topi, per comprendere se queste osservazioni hanno rilevanza pratica dal punto di vista della sicurezza del Kaftrio.

Pubblicazioni



Tezacaftor is a direct inhibitor of sphingolipid delta-4 desaturase enzyme (DEGS) Journal of Cystic Fibrosis, 2024



Journal of Cystic Fibrosis

Articles Publish Topics About Contact Search for...

WORKSHOPS | WS14 – UNDERSTANDING THE ROLE OF CFTR AND THE EFFECTS OF CFTR-MODULATING DRUGS ON TISSUE FUNCTION: FROM LUNGS TO BONES AND BEYOND · Volume 23, Supplement 1, S16, June 2024

WS14.02 Tezacaftor is a direct inhibitor of sphingolipid delta-4 desaturase enzyme (DEGS)

D. Ciobanu¹ · N. Liessi² · V. Tomati² ... · N. Pedemonte² · R. Bossi³ · A. Armirotti² ... Show more

Affiliations & Notes Article Info

Get Access Cite Share Set Alert Get Rights Reprints

Previous article Next article

Hide Outline
References

We recently demonstrated [a] that 48 hours exposure of primary human bronchial epithelial (hBE) cells to the triple drug combination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) results in a CFTR genotype-independent modulation of the *de novo* synthetic pathway of sphingolipids, with an accumulation of dihydroceramides (dHCer). Since dHCer are converted into ceramides (Cer) by the action of a delta-4 sphingolipid desaturase (DEGS) enzyme, we aimed to better understand this off-target effect of ETI (i.e. not related to CFTR rescue).

Article metrics
Metric data currently unavailable

Rendiconto economico



AREA 1

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

Progetto FFC #1/2023

Studio degli effetti secondari del Kaftrio sui grassi che compongono le cellule



Responsabile:
Andrea Armirotti
(Istituto Italiano di Tecnologia - IIT Genova)



Periodo: 01/09/23 - 31/08/24



Grant assegnato: € 70.000



Usato per:

- Materiale di consumo € 43.227,2
- Spese viaggio/convegni € 1.854,3
- Borse di studio € 24.000,00

€ 69.081,5



Saldo (usato per altri progetti): € 918,5



Al grant assegnato ai ricercatori è stata addizionata una quota del 5% per la gestione amministrativa di FFC Ricerca.