



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#3/2024

Promuovere il corretto ripiegamento della proteina
CFTR mutata per potenziare l'azione dei correttori



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Mauro Salvi**
(Dipartimento di Scienze Biomediche,
Università degli Studi di Padova)



Ricercatori coinvolti: 2



Qual è la durata dello studio: 1 anno



Finanziamento: € 63.525



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca
Fibrosirun Monza Brianza





Perché è importante

Kaftrio, un farmaco ottenuto dalla combinazione di due correttori (elexacaftor e tezacaftor) e di un potenziatore (ivacaftor), rappresenta attualmente la terapia principale per un ampio numero di persone con fibrosi cistica (FC). Inizialmente indicato per malati con almeno una mutazione F508del nel gene CFTR, nel 2025 EMA e a inizio 2026 AIFA ne hanno autorizzato l'uso anche nei portatori di almeno una mutazione non appartenente alla classe I.

Pur avendo fornito risultati rilevanti, questa terapia può essere ulteriormente migliorata.

L'obiettivo di questo progetto è identificare molecole capaci di attivare le *Heat Shock Protein* (HSP), proteine *chaperone* che facilitano il corretto ripiegamento tridimensionale di altre proteine. L'ipotesi alla base dello studio è che l'attivazione delle HSP possa potenziare l'efficacia dei correttori nel recupero della funzione della proteina CFTR con mutazione F508del.



Che cosa hanno usato i ricercatori

I ricercatori hanno testato il recupero della funzione di CFTR *in vitro* su diversi tipi di cellule con F508del-CFTR. Sono state usate linee cellulari derivate da epitelio bronchiale umano e cellule primarie ottenute da persone con FC e con mutazione F508del su entrambe le copie di CFTR. Gli esperimenti sulle cellule primarie sono stati svolti in collaborazione con [CFaCore](#) e il [Servizio Colture Primarie](#).



Che cosa hanno fatto i ricercatori

È stato condotto uno screening di proteine in grado di attivare le *Heat Shock Protein* all'interno delle cellule. Le molecole attive nei modelli cellulari sono state testate su cellule primarie derivate da persone con FC.



Che cosa hanno ottenuto

Tra le molecole testate, due si sono dimostrate efficaci nel potenziare l'effetto dei correttori nelle linee cellulari usate.

Una delle due, un farmaco già in uso per un'altra patologia, si è rivelata efficace anche in cellule derivate da persone con FC, sebbene il suo meccanismo d'azione sia apparentemente diverso da quello ipotizzato e non coinvolga le HSP.

La valutazione del secondo composto in cellule derivate da persone con FC è ancora in corso.



Che cosa succederà ora

L'efficacia del composto attivo su cellule primarie con mutazione F508del dovrà ora essere testata anche su cellule primarie derivate da persone con FC portatrici di altre mutazioni per valutarne il potenziale terapeutico.

Per i risultati riguardanti il secondo composto, sarà invece necessario attendere gli esiti degli esperimenti con le cellule primarie.

Per saperne di più



Obiettivi

L'attivazione delle *Heat Shock Protein* come possibile meccanismo per aumentare l'effetto dei correttori di F508del-CFTR

Kaftrio è una combinazione di tre molecole, due correttori (VX-445/VX-661 o elexacaftor/tezacaftor) e un potenziatore (VX-770 o ivacaftor), che hanno rivoluzionato il trattamento delle persone con fibrosi cistica (FC) con la mutazione F508del. La possibilità di estenderne l'uso ad altre mutazioni è ancora in fase di studio, ma il miglioramento della terapia con Kaftrio è in ogni caso necessario e realizzabile.

L'obiettivo di questo progetto è indagare il ruolo di particolari proteine chiamate *chaperone* nel recupero funzionale di F508del-CFTR indotto dai correttori. L'ipotesi dei ricercatori è che l'attivazione delle *chaperone* possa facilitare l'azione dei correttori. Le *chaperone* sono proteine che guidano il corretto ripiegamento tridimensionale di CFTR (e altre proteine) e dirigono le molecole mal ripiegate a causa della presenza di mutazioni verso la degradazione. In particolare, sarà investigata una specifica categoria di *chaperone*, le *Heat Shock Protein* (HSP), il cui ruolo nella funzione e produzione di CFTR rimane controverso.

I risultati preliminari indicano che l'attivazione delle *chaperone* da parte di quattro piccole molecole, testate dai proponenti, migliora il recupero funzionale di F508del-CFTR espresso nelle cellule bronchiali umane FC (CFBE) indotto dalla combinazione dei correttori elexacaftor e tezacaftor. Verranno perciò analizzati attivatori di HSP, in presenza o assenza di elexacaftor/tezacaftor, e valutato il recupero di F508del-CFTR in cellule bronchiali. Le analisi su cellule derivate da pazienti verranno condotte in collaborazione con il [Servizio Colture Primarie](#) di FFC Ricerca.

Il progetto permetterà di caratterizzare il meccanismo molecolare con cui le HSP esercitano il recupero funzionale di F508del-CFTR, identificando potenziali azioni sinergiche o additive con i correttori.



Risultati

Due molecole si sono rivelate efficaci nell'attivare le *Heat Shock Protein* e potenziare *in vitro* l'azione dei correttori di CFTR con mutazione F508del

Kaftrio, un farmaco ottenuto dalla combinazione di due correttori (elexacaftor e tezacaftor) e di un potenziatore (ivacaftor), rappresenta attualmente la terapia principale per un ampio numero di persone con fibrosi cistica (FC). Inizialmente indicato per malati con almeno una mutazione F508del nel gene CFTR, nel 2025 EMA e a inizio 2026 AIFA ne hanno autorizzato l'uso anche nei portatori di almeno una mutazione non appartenente alla classe I.

Pur avendo fornito risultati rilevanti, questa terapia può essere ulteriormente migliorata. L'obiettivo di questo progetto è identificare molecole capaci di attivare le *Heat Shock Protein* (HSP), proteine *chaperone* che facilitano il corretto ripiegamento tridimensionale di altre proteine. L'ipotesi alla base dello studio è che l'attivazione delle HSP possa potenziare l'efficacia dei correttori nel recupero della funzione della proteina CFTR con mutazione F508del.

È stato condotto uno screening di proteine in grado di attivare le *Heat Shock Protein* all'interno delle cellule: questo screening è stato condotto inizialmente su linee cellulari derivate da epitelio bronchiale umano.



Le molecole attive nei modelli cellulari sono quindi state testate su cellule primarie derivate da persone con FC e con mutazione F508del su entrambe le copie di CFTR, in collaborazione con [CFaCore](#) e il [Servizio Colture Primarie](#).

Tra le molecole testate, due si sono dimostrate efficaci nel potenziare l'effetto dei correttori nelle linee cellulari usate. Una delle due, un farmaco già in uso per un'altra patologia, si è rivelata efficace anche nelle cellule primarie con mutazione F508del, sebbene il suo meccanismo d'azione sia apparentemente diverso da quello ipotizzato e non coinvolga le HSP. La sua efficacia dovrà ora essere testata anche su cellule primarie derivate da persone con FC portatrici di altre mutazioni per valutarne il potenziale terapeutico.

Lo studio del secondo composto è ancora in corso e sarà necessario attendere i risultati degli esperimenti con le cellule primarie.

Rendiconto economico



AREA 1

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

Progetto FFC#03/2024

Promuovere il corretto ripiegamento della proteina CFTR mutata per potenziare l'azione dei correttori



Responsabile:
Mauro Salvi

(Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova)



Periodo:

02/09/2024 - 31/08/2025



Grant assegnato:

€ 60.500,00



Usato per:

- Materiale di consumo	€ 30.331,07
- Spese viaggio/convegni	€ 83,93
- Borse di studio	€ 20.625,00
- Servizi scientifici	€ 9.460,00

€ 60.500,00



Saldo (usato per altri progetti):

€ 0



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