



*Il Cystic Fibrosis Trust del Regno Unito sostiene la ricerca dell'IRCCS Gaslini di Genova*



Genova, 7 giugno 2024 - L'Istituto Giannina Gaslini ha ottenuto un finanziamento di 200 mila euro per 3 anni dal Cystic Fibrosis Trust (Gran Bretagna) nell'ambito del bando internazionale per gli Strategic Research Centres. Questo bando è volto a supportare gruppi multidisciplinari di esperti che collaborano su progetti strategici per sviluppare nuove terapie per le persone affette da fibrosi cistica. Tra i centri di ricerca coinvolti nel progetto, oltre alla UOC di Genetica Medica dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova, figurano l'Università di Newcastle, l'Università di Lisbona e l'Università di Utrecht.

Il progetto, denominato “PTSuppress – Novel lead compounds as potential suppressor drugs for CFTR PTC mutations”, mira a identificare nuovi trattamenti in grado di istruire la cellula a riconoscere i segnali di stop prematuro causati dalle mutazioni nonsense, permettendole di inserire un aminoacido e consentendo quindi la prosecuzione della sintesi della proteina CFTR.

“I farmaci modulatori attualmente disponibili consentono di trattare solo 7 persone su 10 affette da fibrosi cistica. La maggior parte dei pazienti ancora senza cura presenta mutazioni nonsense. Questo progetto è

un riconoscimento del ruolo strategico del nostro Istituto nello studio dei meccanismi molecolari della malattia e nello sviluppo di nuove terapie personalizzate”, ha dichiarato la dottoressa Nicoletta Pedemonte, della UOC di Genetica Medica dell’Istituto Gaslini, che coordinerà la ricerca insieme alle dottoresse Valeria Capurro e Valeria Tomati.

“Questo studio si inserisce nel più ampio programma di ricerca della UOC di Genetica Medica, che promuove lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per le malattie genetiche rare”, ha aggiunto il prof. Federico Zara, direttore della UOC di Genetica Medica.

### **Cos’è la fibrosi cistica?**

La fibrosi cistica è causata da mutazioni che causano la perdita di funzione della proteina CFTR. che funziona come via di passaggio per gli ioni cloruro e bicarbonato. Grazie alla sua attività, la superficie delle vie aeree può mantenere la corretta idratazione. Quando la proteina CFTR non funziona, le vie aeree si disidratano e si riempiono di muco. Si instaura un ambiente favorevole per le infezioni, e aumenta l’infiammazione. A lungo andare, si ha un danno polmonare che porta alla insufficienza respiratoria.

Le mutazioni che causano la perdita di funzione della proteina CFTR agiscono con vari meccanismi, cioè danneggiando la proteina in maniera diversa. Le proteine sono formate da una sequenza di aminoacidi, che, come i pezzi di un puzzle, si incastrano formando la struttura tridimensionale della proteina.

Le nostre cellule sono in grado di sintetizzare le proteine a partire dalle istruzioni che si trovano nella sequenza di DNA (il gene) corrispondente. Quando c’è una mutazione, vuol dire che la sequenza in quel punto ha un errore, e questo può determinare il mancato inserimento dell’aminoacido, oppure l’inserimento dell’aminoacido sbagliato. In questi casi, la struttura tridimensionale della proteina può essere alterata in maniera tale da renderla non funzionante.

Negli ultimi 12 anni sono stati approvati dei farmaci, chiamati modulatori di CFTR, che sono in grado di riparare la struttura della proteina consentendo di ripristinarne la funzione. Questi farmaci sono stati sviluppati per correggere il difetto causato da alcune specifiche mutazioni, fra cui la F508del, presente nella maggior parte delle persone con FC.

Al momento attuale, possono essere trattate con i farmaci modulatori solo 7 persone su 10.

### **Cosa sono le mutazioni nonsense?**

“La maggior parte delle persone malate ancora senza una cura ha delle mutazioni chiamate nonsense. Queste sono mutazioni particolari. Alla fine di ogni gene, infatti, esiste una piccola sequenza che segnala alla cellula che è arrivata al termine delle informazioni che servono a produrre la proteina. Questo equivale a un vero e proprio segnale di stop. Le mutazioni nonsense alterano la sequenza del gene trasformando le istruzioni corrispondenti ad un aminoacido nelle istruzioni che segnalano uno stop (in questo caso, chiamato prematuro): invece di inserire l’ aminoacido corretto, la cellula interrompe la produzione della proteina, che così rimane tronca, incompleta” spiega la dott.ssa Nicoletta Pedemonte.