



Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

AREA 5

Ricerca clinica ed epidemiologica



Progetto FFC#15/2022

Usare gli anticorpi come potenziali biomarcatori per la diagnosi e la terapia dell'Aspergillosi Broncopolmonare Allergica nei bambini con fibrosi cistica



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Teresa Zelante**
(Dipartimento di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Perugia)



Ricercatori coinvolti: 6



Qual è la durata dello studio: 2 anni

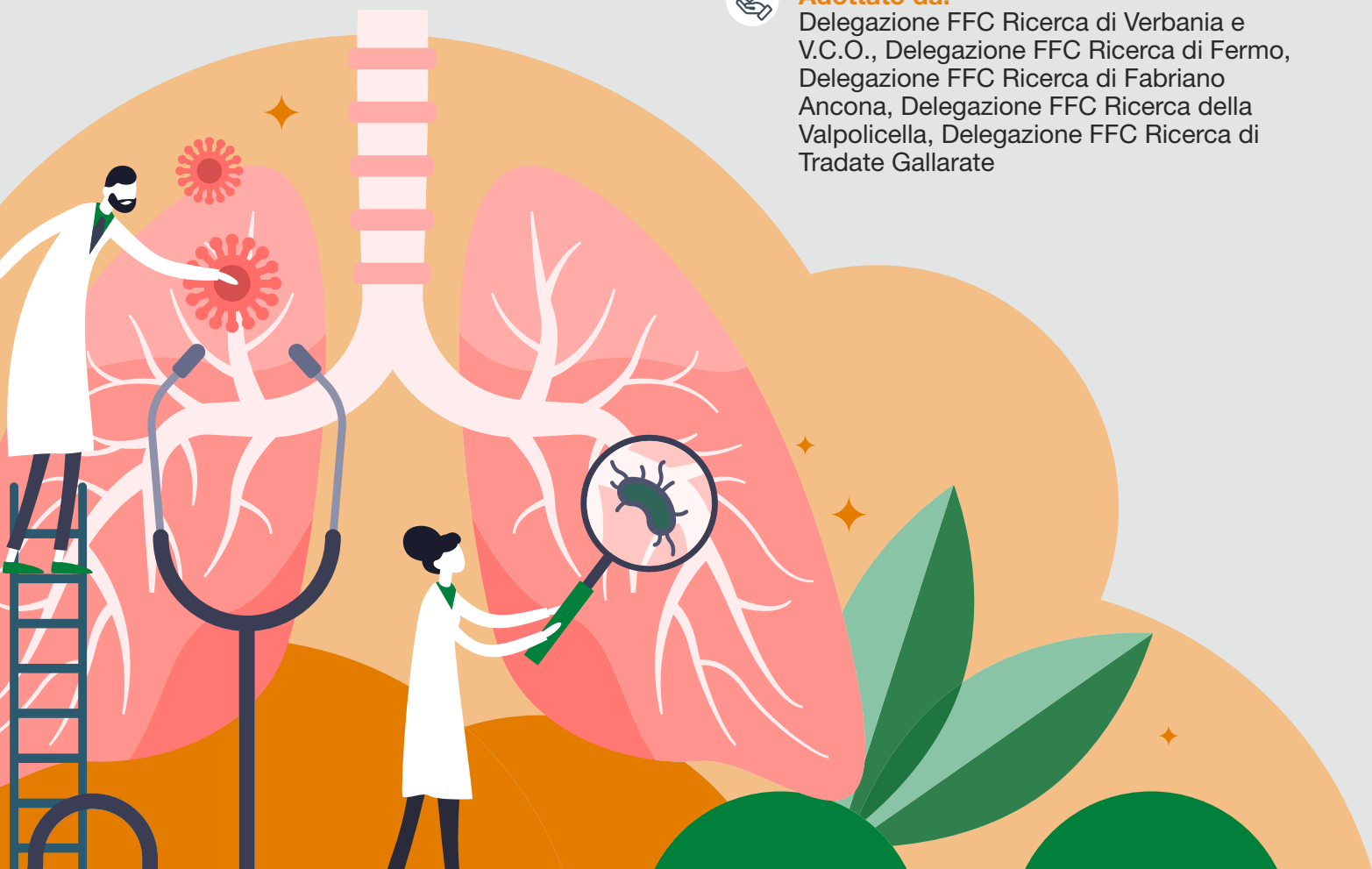


Finanziamento: € 130.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Verbania e V.C.O., Delegazione FFC Ricerca di Fermo, Delegazione FFC Ricerca di Fabriano Ancona, Delegazione FFC Ricerca della Valpolicella, Delegazione FFC Ricerca di Tradate Gallarate





Perché è importante

L'*Aspergillus fumigatus* è un fungo comune con cui tutti possono entrare in contatto; nei bambini con fibrosi cistica (FC) il muco più denso nelle vie respiratorie ne facilita la permanenza nei polmoni, aumentando la probabilità che il sistema immunitario sviluppi anticorpi contro di esso (sensibilizzazione) già nei primi anni di vita. Questa sensibilizzazione può portare i bambini a sviluppare un'allergia al fungo che può ulteriormente degenerare in una condizione più grave, chiamata Aspergillosi Broncopolmonare Allergica, o ABPA. In questa condizione, vengono prodotti anticorpi di tipo IgE, che aumentano l'infiammazione polmonare, in numero maggiore rispetto a quelli di tipo IgG, che invece hanno un ruolo antinfiammatorio.

Il progetto, chiamato IMMUNOASPECT, ha investigato nuovi parametri per diagnosticare in età pediatrica la sensibilizzazione verso *Aspergillus*, cercando modi per "deviare" la risposta del sistema immunitario in tempo prima che si sviluppi una reazione allergica cronica.



Che cosa hanno usato i ricercatori

I ricercatori hanno usato campioni biologici, in particolare sangue periferico e aspirato ipofaringeo, ottenuti da persone con FC provenienti da tre diversi Centri clinici italiani. Inoltre, sono stati usati organoidi del polmone, cioè riproduzioni tridimensionali in miniatura dell'organo, e colture cellulari dette *Air liquid interface* che mimano il tessuto del polmone.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

I ricercatori hanno misurato nel sangue periferico i parametri immunologici chiave, cioè la presenza e la concentrazione di diversi anticorpi (IgE e IgG); hanno poi isolato dall'aspirato ipofaringeo il fungo *Aspergillus fumigatus* e analizzato tutte le varianti fungine presenti. Hanno quindi messo in correlazione i risultati ottenuti.

Il modello di organoide è stato usato per capire come reagisce l'epitelio polmonare quando il sistema immunitario è stato "attivato" contro il fungo.



Che cosa hanno ottenuto

I ricercatori hanno scoperto che *Aspergillus fumigatus* può attivare direttamente le cellule B del sistema immunitario nei polmoni. Queste cellule, a loro volta, stimolano la produzione di una citochina infiammatoria chiamata IL-17F, che aumenta i livelli di IgE infiammatorie e contribuisce al danno polmonare.

Questo processo è mediato dal recettore Dectin-1 sulle cellule B, che riconosce il fungo e innesca la risposta. Bloccare IL-17F o Dectin-1 può ridurre la reazione allergica, aprendo la strada a possibili strategie terapeutiche.



Che cosa succederà ora

I dati ottenuti dovranno essere confermati *in vivo* in un modello animale di ABPA. Un'ulteriore fase di questa ricerca sarà misurare le dosi efficaci di farmaci, già usati per altre patologie

nell'essere umano, in grado di bloccare IL-17F e Dectin-1 in un modello preclinico di aspergilloso allergica.

Nel loro insieme i risultati potrebbero consentire lo sviluppo di un test diagnostico precoce per l'ABPA basato sulla misurazione dei livelli di IL-17F.

Per saperne di più



Obiettivi

Studiare la risposta del sistema immunitario alle infezioni da *Aspergillus fumigatus* in fibrosi cistica per migliorare la diagnosi e perfezionare le terapie

Il progetto ha lo scopo di studiare il coinvolgimento del sistema immunitario nell'Aspergillosi Broncopolmonare Allergica (ABPA) nei bambini con fibrosi cistica (FC). L'acronimo scelto per il progetto, IMMUNOASPECT, rimanda proprio ai diversi elementi considerati: il sistema immunitario (IMMUNO), l'aspergillosi (ASPE), i pazienti pediatrici (C di children in inglese) e la fibrosi cistica.

L'ABPA è una complicanza della fibrosi cistica provocata dal fungo *Aspergillus fumigatus*, associata alla gravità della malattia polmonare nei bambini con FC.

Le connessioni tra l'infiammazione delle vie aeree, la compromissione della funzione polmonare e la risposta immunitaria rimangono poco conosciute.

IMMUNOASPECT nasce dalla necessità di favorire una pronta diagnosi di ABPA nei pazienti pediatrici con fibrosi cistica, identificando specifici marcatori, cioè sostanze associate all'infezione fungina.

Nello studio verranno coinvolti pazienti FC diagnosticati per ABPA e gruppi di controllo provenienti dagli ospedali G. Tatarella di Cerignola (BA) e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

L'obiettivo è misurare la concentrazione degli anticorpi (del tipo immunoglobuline IgG e IgE) e studiare la relazione tra i valori ottenuti e l'infezione da *Aspergillus*.

Inoltre, per ciascun paziente FC verranno valutate altre molecole capaci di attivare la risposta immunitaria al fungo, come le citochine IL-17F e IL-17RC.

Comprendere il ruolo delle diverse sottoclassi di anticorpi in risposta all'infezione fungina e l'azione delle citochine rilasciate può rappresentare un valido strumento per migliorare la diagnosi e la terapia di ABPA nel paziente pediatrico con fibrosi cistica.

A lungo termine, lo scopo di IMMUNOASPECT è progredire nello sviluppo e perfezionamento delle terapie a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di malattie infettive respiratorie.



Risultati

La produzione di citochina IL-17F è correlata all'aumento di IgE e all'infiammazione polmonare nell'Aspergillosi Broncopolmonare Allergica nei bambini con FC

L'*Aspergillus fumigatus* è un fungo comune con cui tutti possono entrare in contatto; nei bambini con fibrosi cistica (FC) il muco più denso nelle vie respiratorie ne facilita la permanenza nei polmoni, aumentando la probabilità che il sistema immunitario sviluppi anticorpi contro di esso (sensibilizzazione) già nei primi anni di vita. Questa sensibilizzazione può portare i bambini a sviluppare un'allergia al fungo che può ulteriormente degenerare in una condizione più grave, chiamata Aspergillosi Broncopolmonare Allergica, o ABPA. In questa condizione, vengono prodotti anticorpi di tipo IgE, che aumentano l'infiammazione polmonare, in numero maggiore rispetto a quelli di tipo IgG, che invece hanno un ruolo antinfiammatorio.

Il progetto, chiamato IMMUNOASPECT, ha investigato nuovi parametri per diagnosticare in età pediatrica la sensibilizzazione verso *Aspergillus*, cercando modi per "deviare" la rispo-

sta del sistema immunitario in tempo prima che si sviluppi una reazione allergica cronica. I ricercatori hanno usato campioni di sangue periferico provenienti da persone con FC per misurare i parametri immunologici chiave, cioè la presenza e la concentrazione di diversi anticorpi (IgE e IgG); hanno poi isolato dall'aspirato ipofaringeo il fungo *Aspergillus fumigatus* e analizzato tutte le varianti fungine presenti. Hanno quindi messo in correlazione i risultati ottenuti.

Sono poi stati usati organoidi polmonari, cioè riproduzioni tridimensionali in miniatura dell'organo, e colture cellulari che mimano il tessuto polmonare per capire come reagisce l'epitelio polmonare quando il sistema immunitario è stato "attivato" contro il fungo.

I ricercatori hanno scoperto che *Aspergillus fumigatus* può attivare direttamente le cellule B del sistema immunitario nei polmoni. Queste cellule, a loro volta, stimolano la produzione di una citochina infiammatoria chiamata IL-17F, che aumenta i livelli di IgE infiammatorie e contribuisce al danno polmonare.

Questo processo è mediato dal recettore Dectin-1 sulle cellule B, che riconosce il fungo e innesca la risposta. Bloccare IL-17F o Dectin-1 può ridurre la reazione allergica, aprendo la strada a possibili strategie terapeutiche.

I dati ottenuti dovranno essere confermati *in vivo* in un modello animale di ABPA. Un'ulteriore fase di questa ricerca sarà misurare le dosi efficaci di farmaci, già usati per altre patologie nell'essere umano, in grado di bloccare IL-17F e Dectin-1 in un modello preclinico di aspergilloso allergica.

Nel loro insieme i risultati potrebbero consentire lo sviluppo di un test diagnostico precoce per l'ABPA basato sulla misurazione dei livelli di IL-17F.

Abstract presentati a congressi



- **Exploring the role of host and microbial tryptophan metabolic pathways**
SIICA Verona, Italy, 22-23 May, 2023
- **Grasping Opportunities – Fungal Escape from and Capture by Antifungal Host Defense**
Immunology of Fungal Infections (GRS), Galveston, Texas (USA), 21-22 January, 2023
- **Immunology of fungal infection**
ImmunoHub, Annual Meeting, Porto, Portugal, 17th March, 2023

Rendiconto economico



AREA 5

Ricerca clinica ed epidemiologica

Progetto FFC#15/2022

Usare gli anticorpi come potenziali biomarcatori per la diagnosi e la terapia dell'Aspergillosi Broncopolmonare Allergica nei bambini con fibrosi cistica



Responsabile:

Teresa Zelante

(Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia)



Periodo:

01/09/2022 - 31/08/2025



Grant assegnato:

€ 130.000,00



Usato per:

- Materiale di consumo € 89.444,07
- Spese viaggio/convegni € 7.857,64
- Servizi scientifici € 22.434,82

€ 119.736,53



Saldo (usato per altri progetti):

€ 10.263,47