

# IMMUNODEFICIENZE DELL'ETÀ PEDIATRICA E MALATTIE AUTOIMMUNI DA CAUSA MONOGENICA

COMPONENTI	LINEE DI RICERCA	Settore ERC
<p><b>PIGNATA CLAUDIO</b> Professore Associato MED/38(Responsabile scientifico)</p> <p><b>BUFFOLANO Wilma Ricercatore MED/38</b></p> <p><b>CIRILLO Emilia Specializzando MED/38</b></p> <p><b>D'ASSANTE Roberta Dottorando MED/38</b></p> <p><b>FUSCO Anna</b> Assegnista MED/38</p> <p><b>GALLO Vera</b> Specializzando MED/38</p> <p><b>GIARDINO Giuliana</b> Dottorando MED/38</p> <p><b>SALERNO Mariacarolina</b> Prof. Associato MED/38</p> <p><b>Dott.ssa Donatella Capalbo</b> (EP AOU Federico II)</p>	<p>STUDIO DEL RUOLO ONCOGENICO DELLA CATENA GAMMA IN LINEE CELLULARI PRIMARIE DI PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA:</p> <p>Dati del gruppo indicano che la comparsa di leucemia in pazienti SCID-X1 trattati con terapia genica sia legato al ruolo di gamma nella regolazione del ciclo cellulare. Scopo del progetto in corso è la comprensione dei processi biochimici di trasduzione del segnale alla base del potenziale ruolo oncogenico della catena gamma (<math>\gamma</math>c) in linee cellulari leucemiche. Sarà valutata la sua attività modulatoria su geni legati alla crescita, al ciclo cellulare e alla sopravvivenza. Tale studio sarà utile per identificare farmaci specifici, diretti verso tale molecola, capaci di esercitare effetti benefici sulla progressione della malattia mediante la modulazione dell'espressione e dell'attivazione di <math>\gamma</math>c.</p> <p>VALUTAZIONE DELLAUTOFAGIA NELLA PATOGENESI DELLA SINDROME ATASSIA-TELEANGIECTASIA, DI POTENZIALI EFFETTI MODULATORI DEL BETAMETASONE E IDENTIFICAZIONE DI NUOVI FARMACI IN GRADO DI REVERTIRE IL FENOTIPO MEDIANTE TECNOLOGIA HIGH CONTENT SCREENING (HCS)</p> <p>Studi precedenti condotti dal nostro gruppo di ricerca hanno dimostrato un miglioramento della sintomatologia neurologica dopo somministrazione per via orale di betametasona in pazienti affetti da A-T. Attualmente dati preliminari del nostro gruppo indicano che alterazioni dell'autofagia siano coinvolte nella patogenesi della malattia. Il nostro progetto è volto a identificare biomarkers morfologici e molecolari di alterata funzione con lo scopo di valutare se il betametasona possa avere un effetto modulatorio benefico. Inoltre tramite la tecnologia HCS si tenterà di identificare nuovi farmaci per arrestare la degenerazione</p>	<p>LS3_2 - Cell biology and molecular transport mechanisms</p> <p>LS3_7 - Cell signalling and cellular interactions</p> <p>LS6_1 - Innate immunity and inflammation</p> <p>LS6_11 - Prevention and treatment of infection by pathogens (e.g. vaccination, antibiotics, fungicide)</p> <p>LS6_12 - Biological basis of immunity related disorders (e.g. autoimmunity)</p> <p>LS6_2 - Adaptive immunity</p> <p>LS6_3 - Phagocytosis and cellular immunity</p> <p>LS6_4 - Immunosignalling</p> <p>LS6_5 - Immunological memory and tolerance</p> <p>LS6_6 – Immunogenetics.</p>

cellulare in questa malattia attualmente incurabile. E inoltre in corso uno studio multicentrico, da noi coordinato, al fine identificare la dose minima efficace di betametasona in grado di revertire/attenuare il fenotipo neurologico.

**CORRELAZIONE GENOTIPO-FENOTIPO IN PAZIENTI AFFETTI DA 22q11.2DS:** La Sindrome da delezione 22q11.2 (22q11.2DS), rappresenta la più comune sindrome da microdelezione con frequenza 1 a 4000 nati vivi. Sebbene sia stata ipotizzata una correlazione genotipo-fenotipo, sinora studi di correlazione genotipo-fenotipo non sono disponibili. Il nostro gruppo ha dimostrato nelle forme familiari anticipazione e aggravamento del fenotipo in seconda generazione. Scopo del progetto sarà di effettuare una correlazione genotipo fenotipo in una coorte di pazienti affetti da 22q11.2 mediante: -Analisi citogenetica mediante array CGH, al fine di identificare sia i breakpoints della delezione del cromosoma che la presenza di eventuali altre CNVs presenti nel genoma. -Valutazione degli effetti delle CNVs sull'espressione dei geni in esse contenute. -Analisi di correlazione genotipo.fenotipo, correlando le eventuali differenze tra le dimensioni della delezione 22q11.2, la presenza di CNVs e l'effetto dell'esse sull'espressione dei geni presenti in altre regioni cromosomiche e il fenotipo clinico.

**STUDIO DEI FATTORI FUNZIONALI E GENETICI COINVOLTI NELLA MODULAZIONE DELL'ESPRESSIONE FENOTIPICA DELLE SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI ASSOCIATE A MUTAZIONE DEL GENE AIRE:** LAPECED è una rara malattia autoimmune autosomica recessiva, dovuta a mutazioni del gene Regolatore dell'Autoimmunità (AIRE). Il fenotipo è estremamente variabile. A tutt'oggi le cause di tale variabilità di espressione clinica non sono ancora note. Scopo del progetto è: - Effettuare correlazione genotipo-fenotipo in una coorte di bambini affetti. -Chiarire il ruolo eziopatogenetico degli autoanticorpi nell'evoluzione del fenotipo nel tempo. -Individuare nuovi meccanismi molecolari implicati nella variabilità fenotipica della malattia (triggers infettivologici, fasi della tolleranza immunologica periferica. -Valutare il fenotipo clinico e l'assetto autoanticorpale dei soggetti eterozigosi per mutazioni di AIRE, allo scopo di definire la presenza di segni "mild"

eventualmente associati a ridotta espressione della proteina o della sua funzionalità.

UTILIZZO DI NEXT GENERATION DNA SEQUENCING PER L'IDENTIFICAZIONE DI NUOVI DIFETTI GENETICI NELLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE: Il progetto si propone di effettuare uno studio molecolare mediante l'utilizzo di tecniche di next generation DNA sequencing in pazienti con fenotipi clinici complessi di immunodeficienza a difetto genetico non noto, al fine di identificare nuove alterazioni geniche associate a tali quadri clinici. L'accurata caratterizzazione genetico-clinica sarà utile per migliorare la gestione clinica, per un eventuale counseling genetico e diagnosi prenatale, e per la scelta della terapia più appropriata.

MECCANISMI IMMUNOLOGICI DELL'ANERGIA VIRUS INDOTTA IN SOGGETTI CON INFEZIONI PERINATALI: Evidenze già pubblicate dal nostro gruppo indicano che vi siano anomalie immunologiche in pazienti con infezione da CMV e in particolare è stato dimostrato che un'inappropriata apoptosi possa essere responsabile dell'anergia virus-indotta. L'esposizione in utero ad infezioni croniche indipendentemente dalla trasmissione verticale dell'infezione, è associata a un aumento della morbilità e mortalità dovute all'insorgenza di infezioni presumibilmente in conseguenza di una condizione di anergia virus-indotta. Lo scopo del progetto di ricerca sarà la valutazione funzionale immunologico di neonati affetti da infezioni perinatali e o esposti in utero, al fine di identificare meccanismi responsabili di immunodeficienza secondaria del neonato, e identificare markers immunologici di anergia mediante: - Analisi dell'immunofenotipo linfocitario, comprensivo di analisi quantitativa B e T linfocitaria alla nascita, a 2 mesi e a 6 mesi - Valutazione della funzionalità linfocitaria, tramite test di proliferazione ai mitogeni, alla nascita, a 2 mesi e a 6 mesi - Valutazione della risposta anticorpale ai patogeni, mediante valutazione dei titoli anticorpali specifici - Valutazione della risposta anticorpale alle vaccinazioni, mediante valutazione dei titoli anticorpali (vedere timing) - Studio della produzione delle citochine.

