



CONCLUSO CON GRANDE SUCCESSO UN ALTRO PROGETTO FINANZIATO DA FC

Il glutine, come i virus e insieme ai virus, attiva l'immunità "innata": un passo avanti nella comprensione dei meccanismi della malattia celiaca che aiuterà a migliorare la diagnosi e a predire l'evoluzione di soggetti a rischio e, a lungo termine, anche a sviluppare nuove terapie.



Di **Luisa Novellino**

RESPONSABILE UFFICIO SCIENTIFICO AIC-FC

Dal 2013 al 2017 la Fondazione Celiachia (FC) ha finanziato mediante Bandi nazionali 19 progetti scientifici italiani su celiachia, dermatite erpetiforme e altre patologie glutine-correlate, per un totale di € 2.300.000. Per il 2018 è previsto un ulteriore stanziamento di € 425.000 per il finanziamento di 5 Borse di Studio.

Ad oggi sono previste due tipologie di Bandi:

- i Bandi per **Progetti Investigator Grant** finalizzati al finanziamento di programmi di ricerca di 1-3 anni (studi singoli, in partnership o in modalità multicentrica) proposti e coordinati da ricercatori senior di provata qualità scientifica
- i Bandi per **Progetti Fellowship** destinati a fornire ai giovani uno strumento per iniziare la carriera scientifica sulla celiachia, mediante borse di studio che

In sintesi

La scheda dello studio



Numero del Finanziamento (Grant): FC 053/2013 Investigator Grant

Titolo: La risposta immune innata nella malattia celiaca: marcatori, fattori scatenanti, evoluzione e implicazioni cliniche

Area Scientifica: Immunologia della Celiachia

Durata: Progetto Triennale

Titolare del Progetto: Riccardo Troncone (nella foto qui a fianco), Università degli Studi Federico II, Napoli

Publicazioni su riviste internazionali derivanti dal Progetto.

1. Setty M, Discepolo V, Abadie V, Kamhawi S, Mayassi T, Kent A, Ciszewski C, Maglio M, Kistner E, Bhagat G, Semrad C, Kupfer SS, Green PH, Guandalini S, Troncone R, Murray JA, Turner JR, Jabri B. Distinct and synergistic contributions of epithelial stress and adaptive immunity to functions of intraepithelial killer cells and active celiac disease. *Gastroenterology* 2015;149:681-91.
2. Tosco A, Maglio M, Paparo F, Greco L, Troncone R, Auricchio R. Discriminant score for celiac disease based on immunohistochemical analysis of duodenal biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:621-5.
3. Borrelli M, Gianfrani C, Lania G, Aitoro R, Ferrara K, Nanayakkara M, Ponticelli D, Zanzi D, Discepolo V, Vitale S, Barone MV, Troncone R, Auricchio R, Maglio M. In the Intestinal Mucosa of Children With Potential Celiac Disease IL-21 and IL-17A are Less Expressed than in the Active Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:134-44.
4. Paoletta G, Lepretti M, Barone MV, Nanayakkara M, Di Zenzo M, Sblattero D, Auricchio S, Esposito C, Caputo I. Celiac anti-type 2 transglutaminase antibodies induce differential effects in fibroblasts from celiac disease patients and from healthy subjects. *Amino Acids.* 2017;49:541-550.
5. Camarca A, Auricchio R, Picascia S, Fierro O, Maglio M, Miele E, Malamisura B, Greco L, Troncone R, Gianfrani C. Gliadin-reactive T cells in Italian children from preventCD cohort at high risk of celiac disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:362-369.
6. Nanayakkara M, Lania G, Maglio M, Auricchio R, De Musis C, Discepolo V, Miele E, Jabri B, Troncone R, Auricchio S, Barone MV. P31-43, an undigested gliadin peptide, mimics and enhances the innate immune response to viruses and interferes with endocytic trafficking: a role in celiac disease. *Sci Rep.* 2018 Jul 17;8(1):10821.
7. Passannanti F, Nigro F, Gallo M, Tornatore F, Frasso A, Saccone G, Budelli A, Barone MV, Nigro R. In vitro dynamic model simulating the digestive tract of 6-month-old infants. *PLoS One.* 2017 Dec 20;12(12):e0189807.
8. Paoletta G, Lepretti M, Martucciello S, Nanayakkara M, Auricchio S, Esposito C, Barone MV, Caputo I. The toxic alpha-gliadin peptide 31-43 enters cells without a surface membrane receptor. *Cell Biol Int.* 2018 Jan;42(1):112-120.
9. Lania G, Nanayakkara M, Maglio M, Auricchio R, De Matteis A, Rizzo R, Luini A, Discepolo V, Troncone R, Auricchio S, Barone MV. Constitutive alterations of vesicular trafficking predispose to the innate immune response to gliadin in Celiac Disease. [Presentato alla rivista]

FIGURA 1
COSA SI È VOLUTO STUDIARE
E PERCHÉ?

Qual è il ruolo delle infezioni virali nella malattia celiaca?

Abbiamo voluto studiare questo aspetto cogliendo le similarità a livello cellulare tra la risposta al glutine e la risposta antivirale e cercando di definire se le due risposte possono in qualche modo sommarsi

coprono un Programma Triennale concordato con un tutor (Capo Laboratorio) presso un Istituto di ricerca italiano non profit, pubblico o privato.

Le aree di ricerca coperte dai Bandi FC sono la *food technology* e l'area medico-scientifica, dalla biologia alla biochimica, dalla metabolomica alla genetica e la proteomica, la clinica, gli studi clinici e preclinici, lo sviluppo di nuovi farmaci.

Fino ad oggi i Progetti finanziati hanno portato ad un totale di **27 pubblicazioni** su riviste scientifiche internazionali, in cui la Fondazione è citata come ente finanziatore.

Si è concluso con successo un altro Pro-

getto *Investigator Grant* finanziato con il Bando FC 2013. Si tratta di un Progetto triennale su aspetti patogenetici e immunologici della celiachia condotto dal Professor Riccardo Troncone presso l'Università degli Studi Federico II di Napoli, che ha già portato a 9 pubblicazioni internazionali. In anteprima ne pubblichiamo i risultati e soprattutto *le potenziali prospettive future per il paziente celiaco e per la ricerca sulla celiachia*.

Lo studio:

Che cosa si è voluto studiare e perché

La malattia celiaca (CD) è una malattia autoimmune causata dall'ingestione di glutine in individui geneticamente predisposti. I meccanismi alla base di questa intolleranza non sono ancora completamente definiti. Il glutine, normalmente tollerato come gli altri alimenti, nei soggetti celiaci attiva invece una risposta immunologica. Esistono due tipi di risposta immune, una molto specifica mediata da cellule T e da anticorpi specifici, un'altra più primitiva, detta risposta innata, la stessa che ci difende da infezioni virali. Quest'ultimo aspetto è stato studiato cogliendo le similarità tra risposta al glutine e risposta antivirale e cercando di definire se le due risposte possono in qualche modo sommarsi. Infatti, come suggerito da studi epidemiologici e genetici, altri fattori ambientali oltre al glutine potrebbero essere in grado di

suscitare lo sviluppo della celiachia in individui geneticamente suscettibili, tra questi in primo luogo le infezioni virali. A favore del possibile ruolo di virus, dati preliminari di altri laboratori e di quello del Progetto hanno mostrato un aumento di interferoni di tipo 1 nell'intestino di pazienti celiaci.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'attivazione dell'immunità innata da parte di peptidi di glutine e/o virus e il suo ruolo nell'induzione del danno nella malattia celiaca (Figura 1, nella pagina accanto).

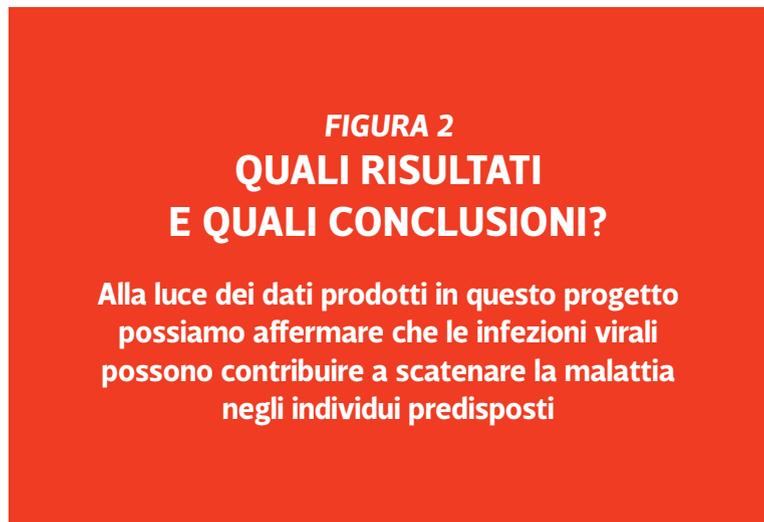
La metodologia

Sono state utilizzate linee di cellule epiteliali (CaCo2) e biopsie ottenute da pazienti controllo e da pazienti celiaci in fase attiva di malattia e potenziali. Sono state studiate in condizioni basali e dopo cultura in presenza di peptidi della gliadina. Numerose tecniche sono state impiegate. PCR, immunoistochimica e analisi biochimica delle proteine (Western blot) hanno consentito di valutare i meccanismi attivati dai peptidi della gliadina e dai ligandi virali. Si è anche cercato di capire se un'alterazione cellulare che il gruppo di ricerca aveva già ipotizzato nella celiachia, consistente in un difetto del movimento di vescicole all'interno delle cellule, può essa stessa causare infiammazione, soprattutto se in presenza di gliadina.

Risultati e Conclusioni

Il Progetto ha dimostrato:

1. L'aumentata espressione di molecole tipiche dell'immunità innata. Oltre all'aumentata espressione di IL15, l'attivazione della via dell'interferone alpha nell'intestino di soggetti celiaci in fase acuta.
2. Che il peptide della gliadina P31-43, resistente alla digestione intestinale, è in grado di indurre l'attivazione dell'interferone alpha in biopsie di soggetti celiaci in fase acuta e in fase di remissione della malattia.
3. Che in un modello cellulare di epitelio



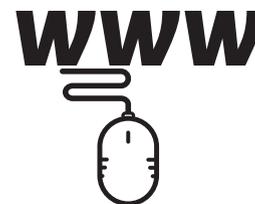
intestinale il peptide della gliadina 31-43 attiva la via dell'INF-alpha analogamente al ligando virale Loxoribine (LOX). Le due molecole possono agire sinergicamente e in entrambi i casi causano una alterazione del traffico vescicolare intracellulare.

4. Che questa alterazione delle vescicole è in grado "per se" di indurre infiammazione testimoniata dall'aumento di interferone.

I risultati qui presentati suggeriscono che insieme alle infezioni virali, proteine alimentari, in grado di simulare e potenziare la risposta immunitaria innata ai virus, possono innescare una malattia autoimmune (Figura 2, sopra).

Quali prospettive e quali benefici per i pazienti celiaci

I risultati ottenuti aiutano a comprendere i meccanismi attraverso i quali il glutine induce il danno. Rafforzano l'idea che virus possono contribuire a scatenare la malattia in individui predisposti geneticamente. Aprono la strada all'impiego di nuovi biomarcatori: ciò aiuterà a migliorare la diagnosi, a predire l'evoluzione di soggetti a rischio e in una prospettiva più lontana anche a sviluppare nuove terapie. ♦



Per ulteriori approfondimenti sullo studio si invitano i lettori a consultare i seguenti link:

Pagina web in italiano:

www.celiachia>FC e Ricerca>FC Calls for Proposals>FC Calls for Proposals 2013>Progetti Conclusi
<http://www.celiachia.it/fondazione/Fondazione.aspx?SS=1007&M=1682>

Pagina web in inglese:

www.celiachia>FC e Ricerca>FC Calls for Proposals>FC Calls for Proposals 2013>Completed Studies
<http://www.celiachia.it/fondazione/Fondazione.aspx?SS=1007&M=1684>