Titolo del Progetto: Studio delle malattie da disregolazione del sistema immunitario e sviluppo di terapie personalizzate: il modello dell'APDS1 (Activated PI3K-d Sindrome 1).

Principal Investigator: Baronio Manuela "con supervisione del Prof. Lougaris"

Stato dell'arte

Con il termine di disregolazione del sistema immunitario ci si riferisce a quelle condizioni che presentano un difetto funzionale del sistema stesso. Questo difetto si può tradurre in ipofunzione, da qui le immunodeficienze primitive, o in una iperattivazione, da qui le malattie autoinfiammatorie/autoimmuni.
Recentemente sono stati identificati alcuni difetti genetici (PI3K, NFKB2, CTLA4, LRBA), responsabili dell'iperattivazione del sistema immune, cui fa seguito nel tempo un "esaurimento" del sistema immune stesso.
Uno di questi geni codifica per la proteina p110δ. Questa proteina fa parte della via di attivazione cellulare di NFKB. In condizioni normali questa via contribuisce all'attivazione del sistema immune. Una volta che il sistema immune ha svolto la sua funzione fisiologica, l'attivazione viene "disattivata". Nel caso la proteina p110δ venga codificata dal corrispondente gene che presenta una mutazione "gain of function" la risposta immune non si spegne e si instaura la condizione di iperattivazione di cui sopra che dà luogo ad una malattia rara chiamata APDS1.
Recentemente sono stati sviluppati alcuni farmaci sperimentali che sono
L'identificazione di questi difetti genetici ha aperto la strada alla possibilità di sviluppare farmaci innovativi in grado di inibire selettivamente la proteina mutata, spegnendo così la condizione di iperattivazione con il conseguente miglioramento/risoluzione della sintomatologia clinica (medicina personalizzata).

Razionale della proposta

Questo progetto si pone come obiettivo principale l'identificazione di nuovi pazienti affetti da APDS1 per i quali, in un secondo momento, sarà possibile offrire l'opportunità di accedere alla medicina personalizzata.
È importante sottolineare che questa malattia si pone in diagnosi differenziale con le malattie linfoproliferative/tumorali dal momento che condivide con queste ultime la stessa sintomatologia clinica: febbre, indici di flogosi elevati, perdita di peso, linfoadenomegalia localizzata o generalizzata, epatosplenomegalia, anemia emolitica, piastrinopenia.
Distinguere le forme da iperattivazione, come l'APDS1, da quelle linfoproliferative/tumorali, attraverso l'analisi genetico-molecolare, è fondamentale perché il trattamento è diverso. Per le prime, infatti, sono disponibili dei farmaci sperimentali che agiscono direttamente sulla proteina difettiva inattivandola e quindi controllando lo stato di iperattivazione; per le seconde il trattamento consiste nell'impiego di farmaci antiblastici. In assenza dell'identificazione del difetto genetico, che consente di porre diagnosi certa di malattia da iperattivazione, è molto probabile che molte delle forme da iperattivazione venissero diagnosticate come malattie linfoproliferative/ tumorali e quindi trattate impropriamente con farmaci antiblastici, ottenendo spesso risultati insoddisfacenti quando non letali.
La Clinica Pediatrica-ASST Spedali Civili di Brescia è stata riconosciuta a livello europeo come centro di eccellenza per le immunodeficienze, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni ERN-RITA: European Reference Network- Rare Immunodeficiency, auToinflammatory, Autoimmune). Essendo

quindi centro di riferimento per queste malattie, alla nostra struttura afferiscono diversi pazienti con malattie compatibili con una condizione di iperattivazione che si pongono in diagnosi differenziale con patologie linfoproliferative/tumorali.

Risultati ottenuti

1. Obiettivo diagnostico di pazienti nuovi affetti da APDS: mediante l'analisi genetica mirata in pazienti con sospetta APDS, abbiamo identificato nuove mutazioni di p110δ, offrendo una diagnosi genetica definita per i soggetti affetti.

2. Obiettivo terapeutico: all'inizio dello studio, avevamo identificato 7 pazienti con mutazione di p110δ, 6 dei quali soddisfano i criteri per entrare nello studio sperimentale internazionale sull'impiego di questo nuovo farmaco che agisce selettivamente sulla proteina p110δ mutata. Attualmente il numero di pazienti mutati in p110δ è stato aumentato a 14 con identificazione di nuove mutazioni, per le quali abbiamo confermato la loro patogenicità mediante esperimenti in vitro (iper-fosforilazione della proteina ribosomiale S6); quest'ultima condizione è stata possibile correggerla in laboratorio mediante l'utilizzo di farmaci sperimentali (trials clinici in corso).

3. Obiettivo valutazione di rischio di ricorrenza della malattia in ambito familiare: l'incremento della numerosità della nostra coorte di pazienti ci ha permesso di osservare l'estrema variabilità delle manifestazioni cliniche anche a livello intra-familiare; quest'ultimo dato non sembra correlabile con l'età dei pazienti (range 2 anni- 65 anni), tuttavia crea tuttora non poche difficoltà nel management clinico degli stessi.