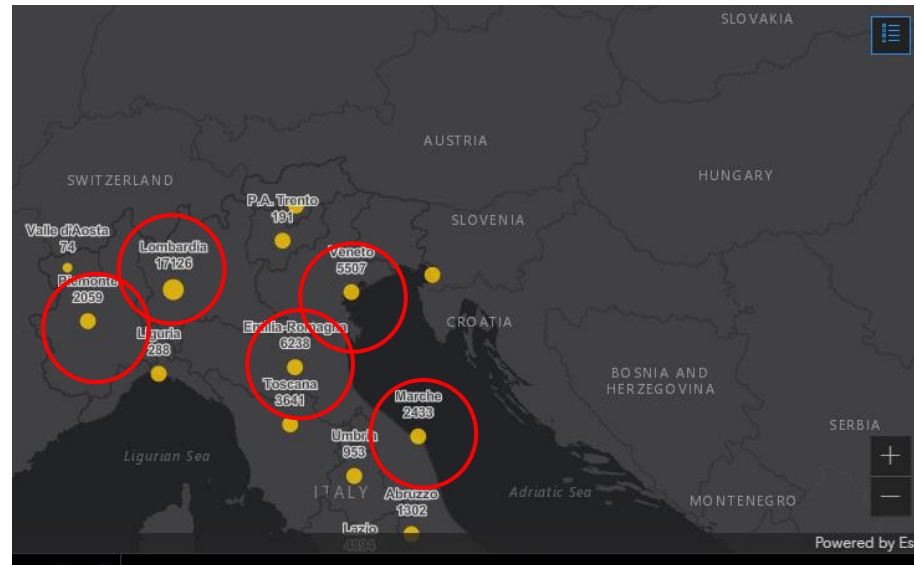


CF Italian Task force Against COVID-19 Action

CF-ITACA



Fattori che potrebbero sfavorire i pazienti FC nell'infezione da SARS-CoV-2

1. Le malattie respiratorie croniche sono state definite come comorbidità di COVID-19 e sono associate a maggior rischio di mortalità
2. Virus respiratori quali quelli dell'influenza e dell'influenza A (H1N1) sono storicamente associati a gravi peggioramenti della funzione respiratoria nei pazienti
3. La neutrofilia polmonare e l'elevato rilascio di NET e proteasi, tipici dell'infiammazione polmonare FC, sono associate con i sintomi più gravi di COVID-19

Dunque, il paziente FC potrebbe essere considerato come un soggetto **a rischio di gravi sintomi e maggiormente esposto** a infezioni da SARS-CoV-2








Fattori che favoriscono i pazienti FC nel contrastare l'infezione da SARS-CoV-2

1. I pazienti FC sono abituati a proteggersi con mascherine e distanziamento sociale indipendentemente dal COVID-19.
2. L'elevato livello di proteasi rilasciate nel polmone FC distrugge i recettori di IL-6 (IL-6R) **interrompendone il signaling**
3. Molti pazienti FC assumono cronicamente **DNAse (51%)** ed **Azitromicina (56%)**. L'Azitromicina è un regolatore negativo delle metalloproteasi. I co-recettori CD13, CD147, ENPEP e DPP4 fanno parte delle metalloproteasi. **I pazienti FC esprimono meno co-recettori?**

I pazienti FC potrebbero essere in qualche modo protetti da forme gravi di COVID-19?

Article

First Wave of COVID-19 in French Patients with Cystic Fibrosis

Harriet Corvol ^{1,2,*}, Sandra de Miranda ³, Lydie Lemonnier ⁴, Astrid Kemgang ²,
Martine Reynaud Gaubert ^{5,6}, Raphael Chiron ⁷, Marie-Laure Dalphin ⁸, Isabelle Durieu ⁹,
Jean-Christophe Dubus ¹⁰, Véronique Houdouin ¹¹, Anne Prevotat ¹², Sophie Ramel ¹³,
Marine Revillion ¹⁴, Laurence Weiss ¹⁵, Loic Guillot ², Pierre-Yves Boelle ¹⁶,
Pierre-Régis Burgel ^{17,18} and on behalf of the French Cystic Fibrosis Reference Network
Study Group [†]

Journal of Cystic Fibrosis 19 (2020) 872–874



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



Short Communication

SARS-CoV-2 seroprevalence in a Belgian cohort of patients with cystic fibrosis

S. Berardis ^{a,b}, A. Verroken ^c, A. Vetillart ^a, C. Struyf ^a, M. Gilbert ^a, D. Gruson ^c, S. Gohy ^{a,d,e,*}

^a Centre de référence pour la mucoviscidose, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

^b Department of Pediatrics, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

^c Department of medical biology and microbiology, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

^d Department of Pneumology, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

^e Pole of Pneumology, ENT and Dermatology, Institute of Experimental & Clinical Research, Université catholique de Louvain (UCLouvain), Brussels, Belgium



7500 pazienti FC francesi
31 positivi a COVID-19 (12 post-trapianto)
Nessun decesso

149 pazienti FC belgi
Sieroprevalenza nella popolazione generale belga: 4.3%
Sieroprevalenza nella coorte FC: 2.7%

LETTER TO THE EDITOR

Open Access

Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection?



Valentino Bezzetti, Francesca Lucca, Sonia Volpi and Marco Cipolli*

Respiratory Medicine 170 (2020) 106062



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/rmed>



Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey

Pedro Mondejar-Lopez^{a,b,*}, Esther Quintana-Gallego^{c,d}, Rosa M. Giron-Moreno^e, Isidoro Cortell-Aznar^f, Marta Ruiz de Valbuena-Maiz^g, Layla Diab-Caceres^h, Concepcion Prados-Sanchezⁱ, Antonio Alvarez-Fernandez^{j,k}, Patricia W. Garcia-Marcos^a, Carlos Peñalver-Mellado^l, M. Dolores Pastor-Vivero^m, Casilda Oliveira^{n,o}, Alejandro Lopez-Neyra^p, Silvia Castillo-Corullon^q, Samara Palma-Milla^r, Estela Perez-Ruiz^{n,s}, Amparo Sole-Jover^t, M. Isabel Barrio^g, Manuel Sanchez-Solis^{a,b,u}, Óscar Asensio de la Cruz^{v,w}, on behalf of CF-COVID19-Spain Registry Group

532 pazienti veneti FC
1 solo caso COVID-19
Nessun decesso

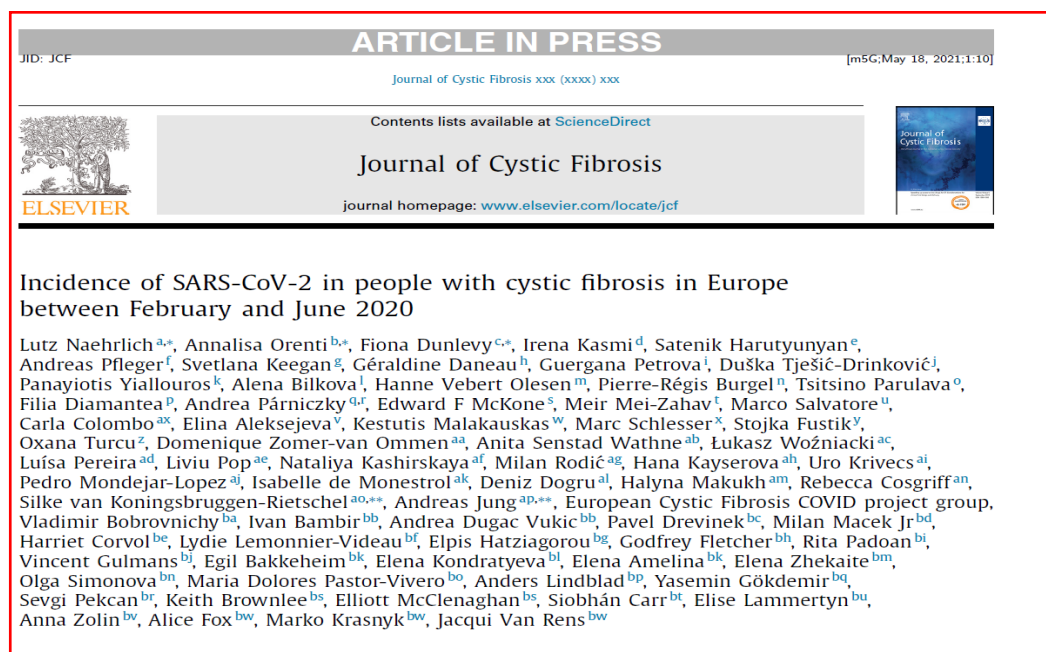
2498 pazienti FC spagnoli
31/10000 casi COVID-19 nella coorte FC
49/10000 casi COVID-19 nella popolazione generale
8 pazienti FC positivi COVID-19 (1 post-trapianto)
1 solo paziente FC ricoverato in ICU
Nessun decesso

RESEARCH ARTICLE

SARS-CoV-2 infection in cystic fibrosis: A multicentre prospective study with a control group, Italy, February-July 2020

Carla Colombo^{1,2*}, Gianfranco Alicandro², Valeria Daccó¹, Vanessa Gagliano¹, Letizia Corinna Morlacchi¹, Rosaria Casciaro³, Giovanna Pisi⁴, Michela Francalanci⁵, Raffaele Badolato⁶, Elisabetta Bignamini⁷, Barbara Messori⁸, Maria Cristina Lucanto⁹, Giuseppina Leonetti¹⁰, Massimo Maschio¹¹, Marco Cipolli¹², on behalf of the Italian Cystic Fibrosis Society (SIFC) Study Group for COVID-19¹¹

6597 pazienti italiani FC
16 casi COVID-19
Nessun paziente ha necessitato di ICU
Nessun decesso



48211 pazienti europei FC
130 casi COVID-19
Incidenza COVID-19 in FC simile all'incidenza nella popolazione generale (2.70 Vs 3.10)
CFR più bassa nella popolazione FC (3.85 Vs 7.46) sebbene non statisticamente significativa

However...

Respiratory Medicine 188 (2021) 106606



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis: A multicenter retrospective research network study

Yousaf B. Hadi^{a,1}, Dhairya A. Lakhani^{b,1}, Syeda F. Naqvi^a, Nida Ul Fatima^a, Arif R. Sarwari^{a,c,*}

^a Department of Internal Medicine, West Virginia University, Morgantown, WV, 26506, USA

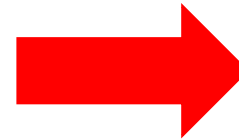
^b Department of Radiology, West Virginia University, Morgantown, WV, 26506, USA

^c Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, West Virginia University, Morgantown, WV, 26506, USA

Studio condotto su 507.810 pazienti COVID-19 dei quali **422 FC**

Risultati i pazienti con FC mostrano:

- più ricoveri ospedalieri (RR 1,56 95% CI 1,20-2,04)
- più ammissioni in ICU (RR 1,78 95% CI 1,13-2,79)
- più danni renali in acuto (RR 1,60 95% CI 1,07-2,39)
- La mortalità a 30 giorni è maggiore nei pazienti FC, anche se non statisticamente significativa



Possibili BIAS

- Età media pazienti FC 46,6 ± 19,3
- Co-morbidità molto elevate in FC Vs non-FC (diabete, ipertensione, disfunzioni renali croniche)
- Coorte FC con > numero fumatori (12,3% Vs 7,8%)
- 58 pazienti (14%) con trapianto di polmone

Quali sono gli aspetti molecolari che possono predire una diversa risposta a SARS-CoV-2 da parte dei pazienti FC?

1- L'assenza di espressione/funzione di CFTR potrebbe essere associata ad un'alterazione dell'espressione dei recettori e dei co-recettori di SARS-CoV-2?

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Uses its C-Terminus to Regulate the A2B Adenosine Receptor

Received: 18 August 2015

Accepted: 17 May 2016

Published: 09 June 2016

Michael J. Watson¹, Shernita L. Lee¹, Abigail J. Marklew^{1,2}, Rodney C. Gilmore¹, Martina Gentzsch^{1,3}, Maria F. Sassano¹, Michael A. Gray² & Robert Tarran^{1,3}

nature

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03491-6>

Accelerated Article Preview

Drugs that inhibit TMEM16 proteins block SARS-CoV-2 Spike-induced syncytia

Received: 23 July 2020

Accepted: 25 March 2021

Accelerated Article Preview Published online 7 April 2021

Luca Braga, Hashim Ali, Ilaria Secco, Elena Chiavacci, Guilherme Neves, Daniel Goldhill, Rebecca Penn, Jose M. Jimenez-Guardeño, Ana M. Ortega-Prieto, Rossana Bussani, Antonio Cannatà, Giorgia Rizzari, Chiara Collesi, Edoardo Schneider, Daniele Arosio, Ajay M. Shah, Wendy S. Barclay, Michael H. Malim, Juan Burrone & Mauro Giacca

1. CFTR regola altre proteine apicali tra cui SLC26A9, ENaC, KIR 1.1, e altri recettori come il recettore dell'adenosina A2B.
2. La funzione regolatoria di CFTR può essere dovuta al binding diretto con le altre proteine o tramite meccanismi indiretti, ad esempio attraverso il legame dei domini PDZ con le proteine scaffold ezrin, NHERF1 e NHERF2.

1. Il silenziamento genico e l'inibizione farmacologica di TMEM16F portano ad una minore replicazione di SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti (HEK293, Calu-3).
2. Il silenziamento di ACE2 (siRNA) provoca un difetto di replicazione virale nelle cellule ospiti molto simile a quello osservato silenziando TMEM16F
3. Il silenziamento di TMEM16F è associato ad una parziale diminuzione di espressione di ACE2

2- Gli epiteli respiratori FC presentano un signaling di IL-6 perturbato, che può attenuare la risposta infiammatoria (cytokine storm) innescata da SARS-CoV-2?

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China

Chaolin Huang*, Yeming Wang*, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang†, Bin Cao†



Biochimica et Biophysica Acta 1802 (2010) 649–658



Contents lists available at ScienceDirect

Biochimica et Biophysica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbadis



Inactivation of IL-6 and soluble IL-6 receptor by neutrophil derived serine proteases in cystic fibrosis

Eamon P. McGreal^{a,*}, Philip L. Davies^a, Wendy Powell^a, Stefan Rose-John^d, O. Bradley Spiller^a, Iolo Doull^c, Simon A. Jones^b, Sailesh Kotecha^a

1. Elevati livelli di IL-6 sono associati a sintomi gravi e peggiore decorso di COVID-19

1. Il rilascio di IL-6 e di sIL-6R sono ridotti in BALF di pazienti FC
2. Le proteasi neutrofiliche presenti nel polmone FC possono clivare il recettore IL-6R solubile inattivandolo

ORIGINAL ARTICLE

Chronic bacterial pulmonary infections in advanced cystic fibrosis differently affect the level of sputum neutrophil elastase, IL-8 and IL-6

Grzegorz Majka, Henryk Mazurek, Magdalena Strus, Marta Ciszek-Lenda, Rafał Szatanek, Agnieszka Pac, Edyta Golińska, Janusz Marcinkiewicz ✉

First published: 25 May 2021 | <https://doi.org/10.1111/cei.13624>

Pediatric Pulmonology 40:15–21 (2005)

Cytokine Levels in Sputum of Cystic Fibrosis Patients Before and After Antibiotic Therapy

Carla Colombo, MD,¹ Diana Costantini, MD,¹ Alessia Rocchi, MD,¹ Lisa Cariani, BSc,² Maria Laura Garlaschi, BSc,² Silvia Tirelli, BSc,³ Giliola Calori, MD,⁴ Elena Copreni, BSc,⁵ and Massimo Conese, MD, PhD^{5*}

Received: 11 December 2020 | Revised: 29 January 2021 | Accepted: 29 January 2021

DOI: 10.1096/fj.202001952R

RESEARCH ARTICLE



Resolvin D1 and D2 reduce SARS-CoV-2-induced inflammatory responses in cystic fibrosis macrophages

Antonio Recchiuti^{1,2} | Sara Patruno^{1,2} | Domenico Mattoscio^{1,2} | Elisa Isopi^{1,2} | Antonella Pomilio^{1,2} | Alessia Lamolinara^{2,3} | Manuela Iezzi^{2,3} | Romina Pecce^{1,2} | Mario Romano^{1,2}

1. Coorte di 41 pazienti FC
2. Espettorati FC mostrano ridotto rilascio di IL-6
3. I livelli di rilascio di IL-8 e NE sono elevati invece elevati

1. Coorte di 32 pazienti FC
2. Espettorati FC mostrano livelli estremamente bassi di IL-6
3. Riscontrati alti livelli di IL-8 e TNF-alpha

1. SARS-CoV-2 Spike induce elevati livelli di IL-8 e TNF-alpha in macrofagi FC
2. SARS-CoV-2 Spike induce ridotti livelli di IL-6 in macrofagi FC comparati a macrofagi normali

Recettori e co-recettori cellulari per SARS-CoV-2

Nome	Struttura/funzione	Ruolo
1. ACE2	Angiotensin-converting enzyme	recettore
2. TMPRSS2	Serin-proteasi	co-recettore
3. ANPEP/CD13	Aminopeptidasi	co-recettore?
4. CD147	Metalloproteasi	co-recettore?
5. ENPEP	Aminopeptidasi	co-recettore?
6. DPP4	Dipeptil-peptidasi	co-recettore?
7. Acido sialico	Amminozucchero	co-recettore?

Coronavirus Receptors as Immune Modulators

Charan Kumar V. Devarakonda, Emily Meredith, Mallika Ghosh, and Linda H. Shapiro

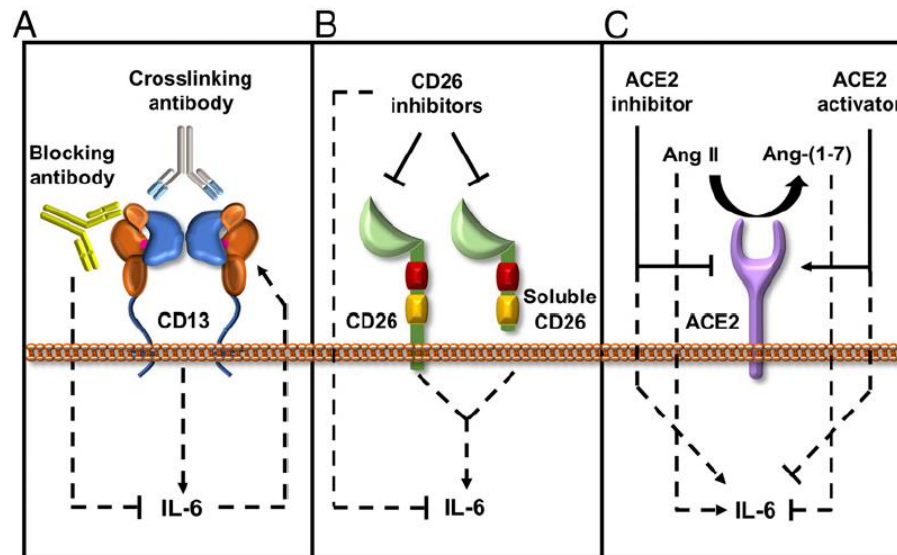


FIGURE 2. Role of CoV receptors in modulating IL-6 levels. Evidence for the role of CoV receptors in modulating IL-6 levels is strong and is observed in various normal and disease models. **(A)** IL-6 production is enhanced by cross-linking CD13, whereas CD13 blocking Abs inhibit IL-6 production. Also, IL-6 and soluble IL-6R induce CD13 expression and activity, suggesting a possible positive feedback loop between CD13 and IL-6 expression. **(B)** Both the membrane-bound and soluble CD26 induce IL-6 expression that can be inhibited using CD26 inhibitors such as anagliptin and alogliptin. **(C)** Ang II, the substrate for ACE2 triggers the production of IL-6, whereas the product of ACE2 enzymatic activity, Ang-(1-7), opposes Ang II signaling and inhibits IL-6 production. Consequently, loss of ACE2 or treatment with an ACE2 inhibitor (MLN-4760) induces IL-6 production and, alternatively, activation of endogenous ACE2 with XNT-(1-[(2-hydroxymethyl)-7-[(4-methylphenyl) sulfonyl oxy]-9H-xanthene-9-one) reduces IL-6 production.

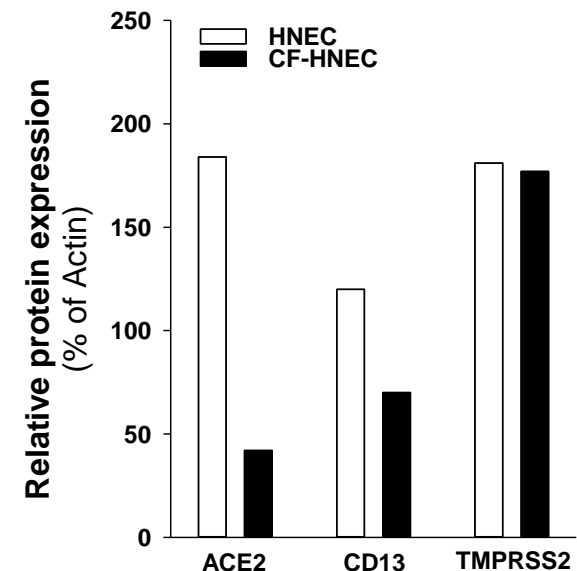
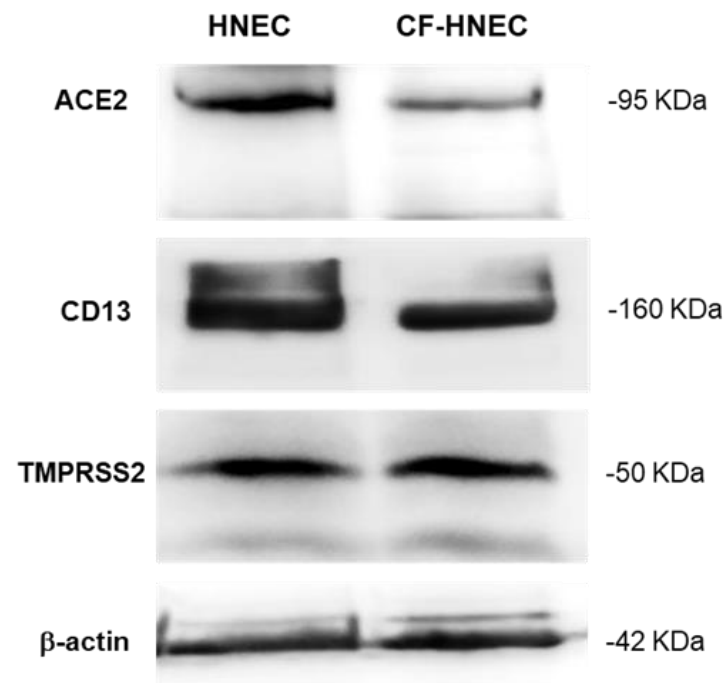
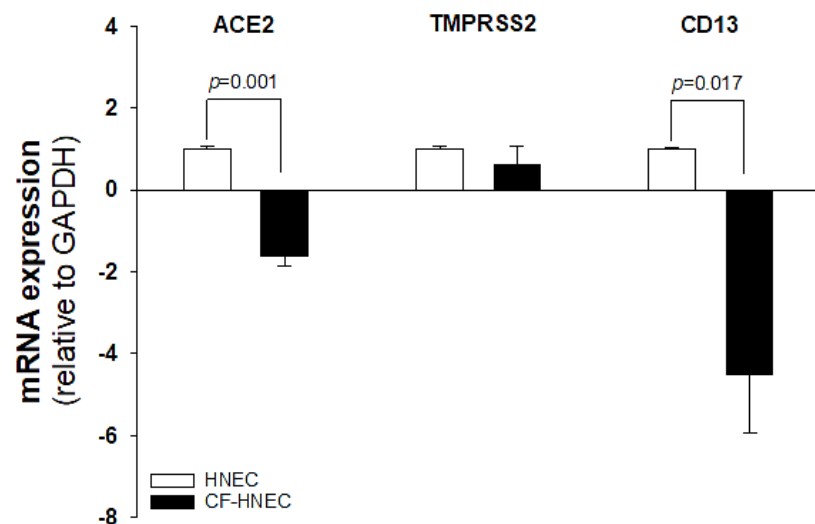
lower than that to ACE2 (67). Therefore, SARS-CoV-2 could potentially use CD26 as a receptor, and its binding to either the CD26 or ACE2 receptor molecules could depend on differences in the affinity and/or on the relative abundance of CD26 and ACE2 on host cells. Although in vitro assays have shown that CD13 is not the receptor for SARS-CoV-2 (12), CD13 and CD26 expression is coregulated with ACE2 in various monkey and human tissues (68), suggesting that CD13 and/or CD26 could be potential accessory molecules contributing to viral entry in vivo. Therefore, we propose that, although individual CoV may not use CD13, CD26, and ACE2 as their primary receptors, these molecules could conceivably influence CoV uptake and overall infectivity, as well as amplify the ensuing immune response (Fig. 2). This thereby emphasizes the necessity of understanding the contribution of these receptors to disease progression and severity.

CD13/APN/ANPEP, inflammation, and ...

Metodi: modelli cellulari utilizzati

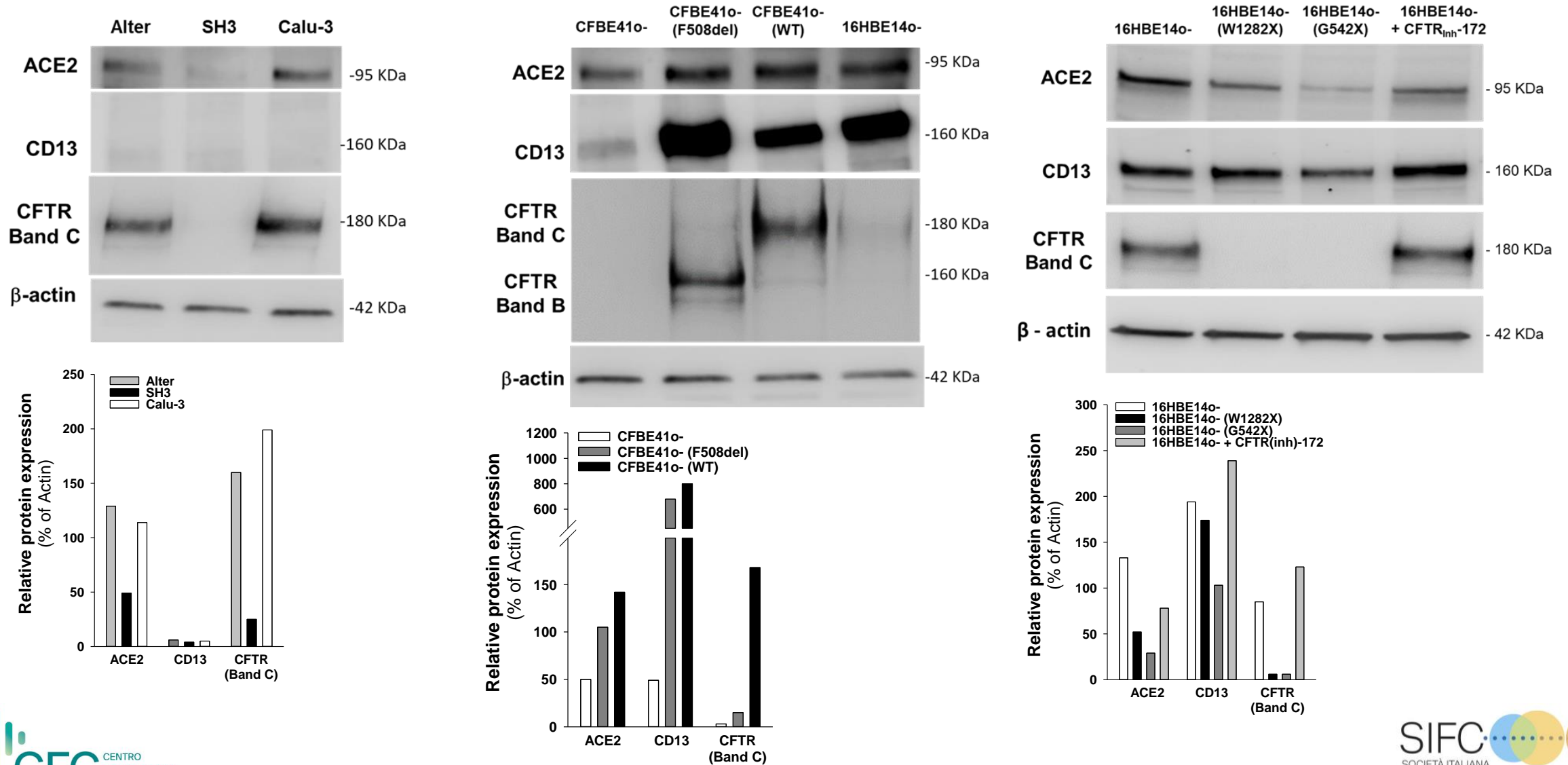
1. **Calu-3 cells** (adenocarcinoma polmonare) stabilmente silenziate per CFTR (**SH3**) e mock-transfected (**Alter** - controllo)
2. **CFBE41o-** (F508del+/+) parentali, cellule epiteliali bronchiali CF alle quali è stato fatto anche overesprimere CFTR con mutazione F508del [**CFBE41o- (F508del)** oppure CFTR wild type **CFBE41o- (WT)**].
3. **HNEC** e **CF-HNEC**, colture primarie di epitelio respiratorio nasale differenziato, coltivato in air-liquid interface
4. **HBEC** e **CF-HBEC**, cellule primarie epiteliali bronchiali normali e CF

L'espressione di ACE2 e CD13 è ridotta in epiteli nasali FC

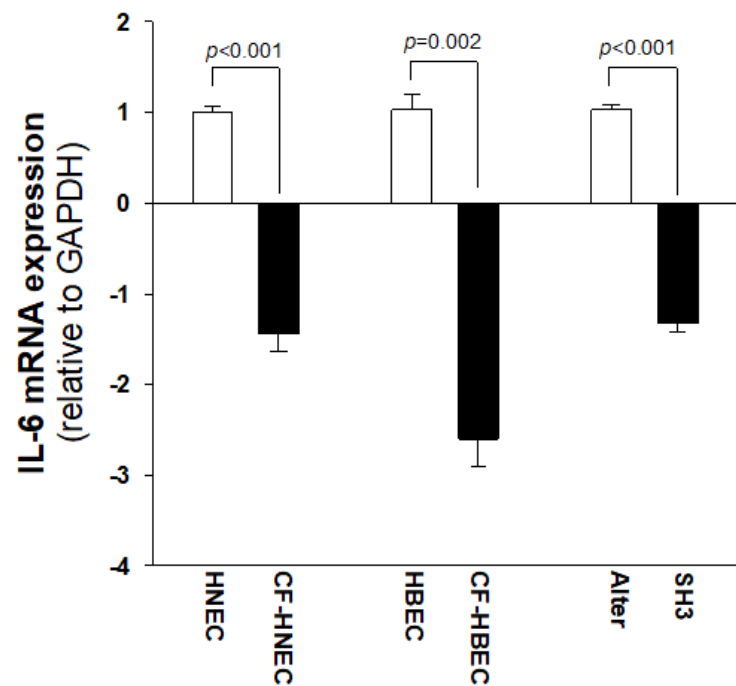


Che ruolo ha CFTR nella regolazione dell'espressione di ACE2?

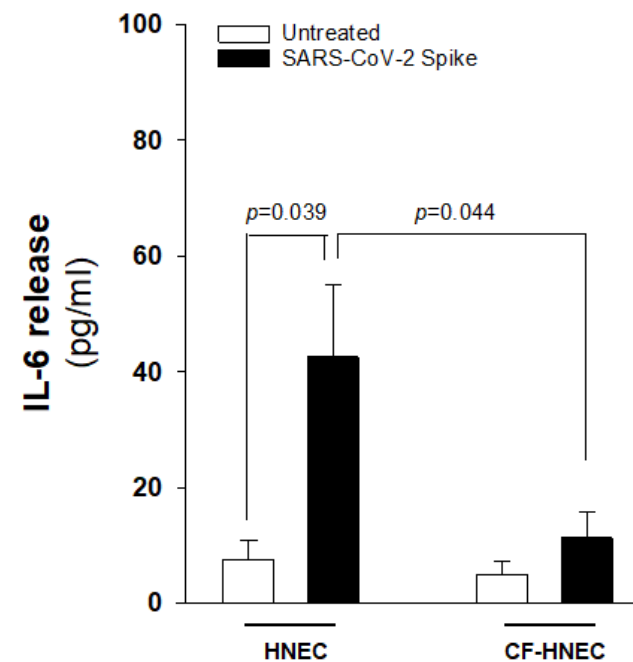
L'espressione di ACE2 e CD13 sembra regolata dall'espressione (e dalla funzione) di CFTR



Effetto di SARS-CoV-2 Spike sull'espressione di IL-6 in epitelii nasali



Spike protein



Conclusioni

- ✓ L'espressione di ACE2 e CD13 è ridotta in FC
- ✓ Anche in FC, ACE2 e CD13 sono co-esprese e regolate dall'espressione di CFTR
- ✓ La ridotta espressione di ACE2 è associata ad un ridotto rilascio di IL-6 in epitelii respiratori FC stimolati con proteina Spike di SARS-CoV-2
- ✓ I dati suggeriscono che la FC possa essere associata a forme meno gravi di COVID-19
- ✓ Sono in corso ulteriori analisi sul meccanismo CFTR-dipendente di regolazione dell'espressione di ACE2

Grazie!

CENTRI PARTECIPANTI:

Centro Fibrosi Cistica di Verona

Centro Regionale Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

Centro Regionale di riferimento per la Fibrosi cistica del Piemonte e della Valle D'Aosta, Ospedale Infantile Regina Margherita

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Centro di Riferimento Regione Lombardia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Centro Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia

SS Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Centro di Riferimento Regione Emilia-Romagna, Ospedale Maurizio Bufalini Cesena



Benedetta Fabrizzi
Martina Api
Martina Duca



Roberto Gambari
Roberta Rizzo
Alessandro Rimessi
Monica Borgatti
Alessia Finotti
Valentina Gentili
Giulio Cabrini



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Francesco Blasi