



Possibili fattori di rischio e fattori di protezione della FC (Fibrosi Cistica) verso il COVID-19

Luis J.V. Galietta

*Telethon Institute of Genetics and Medicine
Università degli Studi di Napoli "Federico II"*



POTENZIALI CONFLITTI D'INTERESSI DA DICHIARARE

Supporto finanziario per attività di ricerca:

Fondazione Telethon

Fondazione Italiana per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC)

Cystic Fibrosis Foundation (CFF)

Orphan Disease Center – Million Dollar Bike Ride

Ministero della Salute

Vertex Innovation Award

Consulenza:

Enterprise Therapeutics

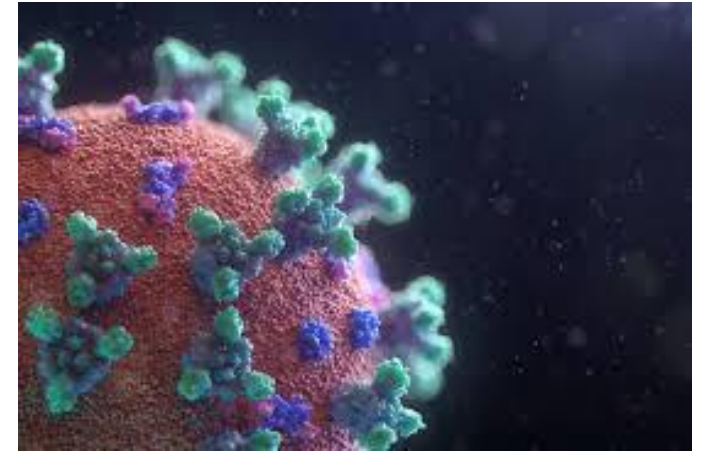


Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

COVID-19 e FIBROSI CISTICA

SARS-CoV-2 colpisce in particolare l'apparato respiratorio ma con un ampio spettro di gravità: da infezione silente a forma letale.

Studi epidemiologici mostrano alcuni fattori di predisposizione a sviluppare la forma più grave di COVID-19 tra cui età, sesso, patologie preesistenti.



Nei pazienti con **fibrosi cistica** (FC) le infezioni respiratorie virali sono causa frequente di esacerbazione e di peggioramento della condizione polmonare.

I pazienti FC sono quindi potenzialmente a rischio di conseguenze gravi a seguito di infezione da SARS-CoV-2.



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

COVID-19 e FIBROSI CISTICA

A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis

Rebecca Cosgriff^{a,*}, Susannah Ahern^b, Scott C. Bell^c, Keith Brownlee^a, Pierre-Régis Burgel^d, Cass Byrnes^e, Harriet Corvol^f, Stephanie Y. Cheng^g, Alexander Elbert^h, Albert Faro^h, Christopher H. Gossⁱ, Vincent Gulmans^j, Bruce C. Marshall^h, Edward McKone^k, Peter G. Middleton^l, Rasa Ruseckaite^b, Anne L. Stephenson^{f,m}, Siobhán B Carrⁿ

J Cyst Fibros 19:355-358, 2020

This early report shows good recovery from SARS-CoV-2 in this heterogeneous CF cohort. The disease course does not seem to differ from the general population...

Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis

Carla Colombo, Pierre-Régis Burgel, Silvia Gartner, Silke van Koningsbruggen-Rietschel, Lutz Naehrlich, Isabelle Sermet-Gaudelus, Kevin W Southern

Lancet Respir Med 8:e35-e36, 2020

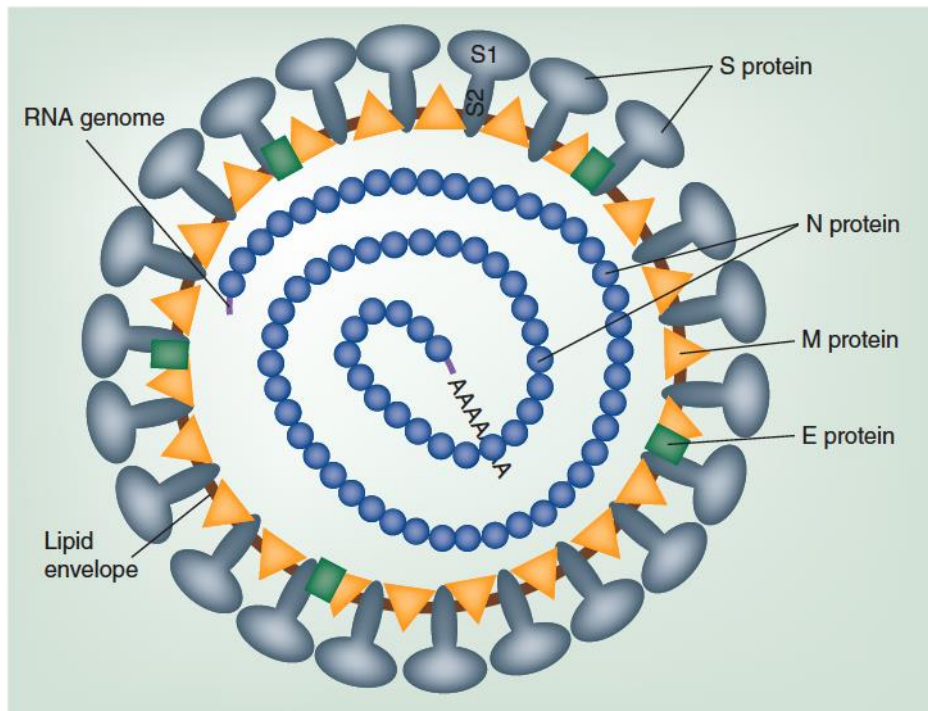
...few patients with cystic fibrosis, mainly adults, are becoming infected with SARS-CoV-19, without apparent effect on cystic fibrosis disease severity.

Fattore protettivo?

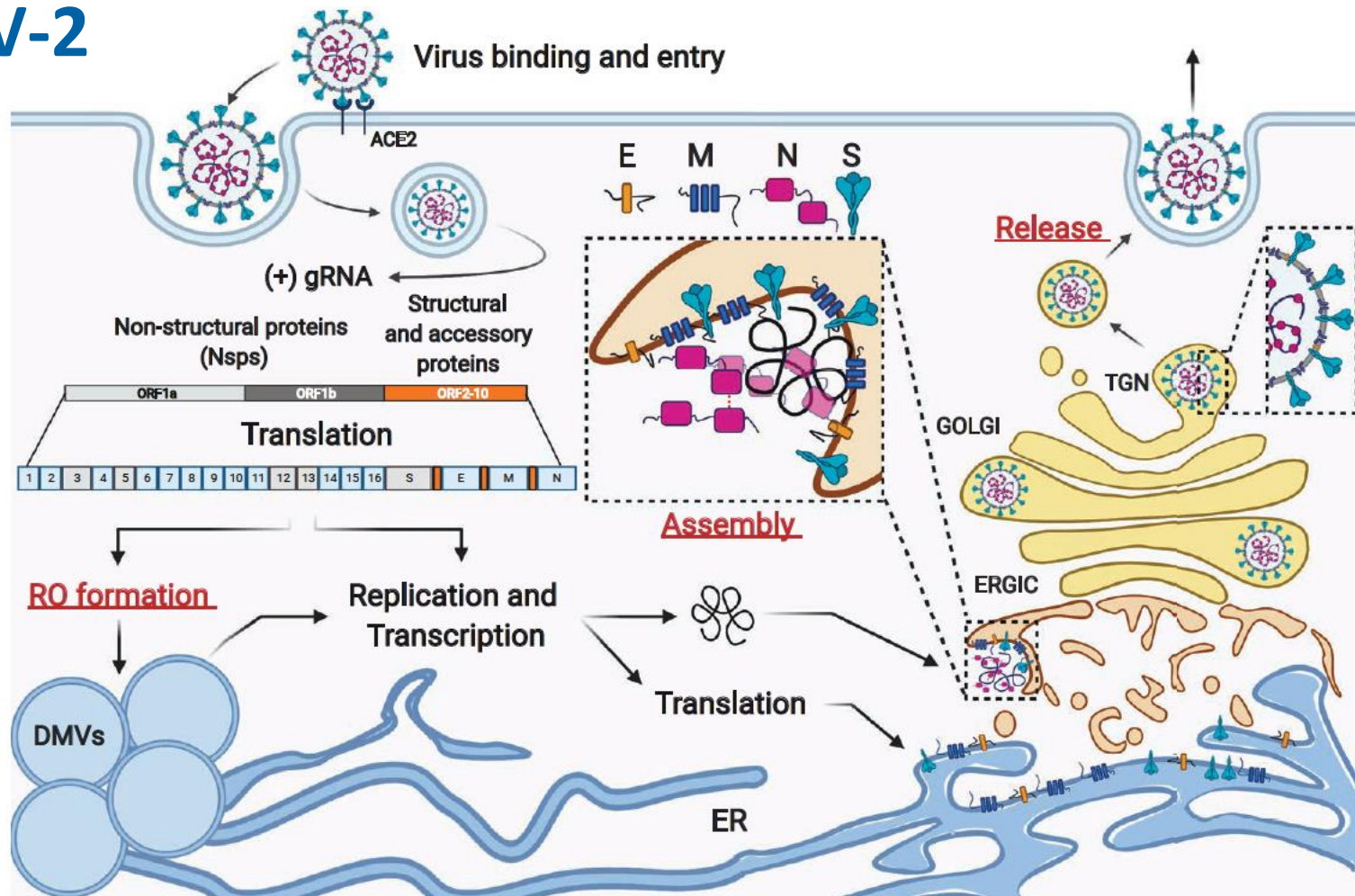


Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

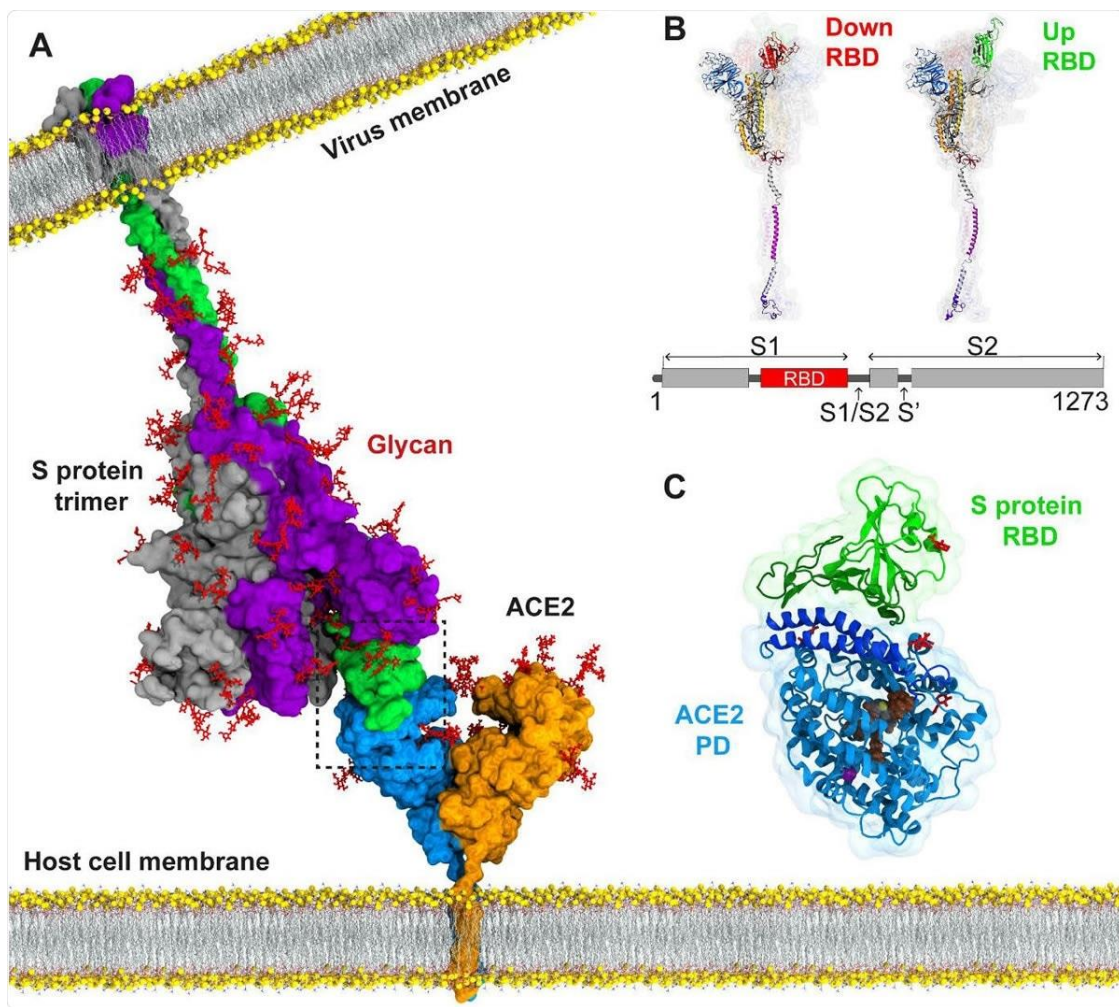
Caratteristiche di SARS-CoV-2



*Genoma virale a singolo
filamento di RNA
diverse proteine strutturali tra
cui “spike”*

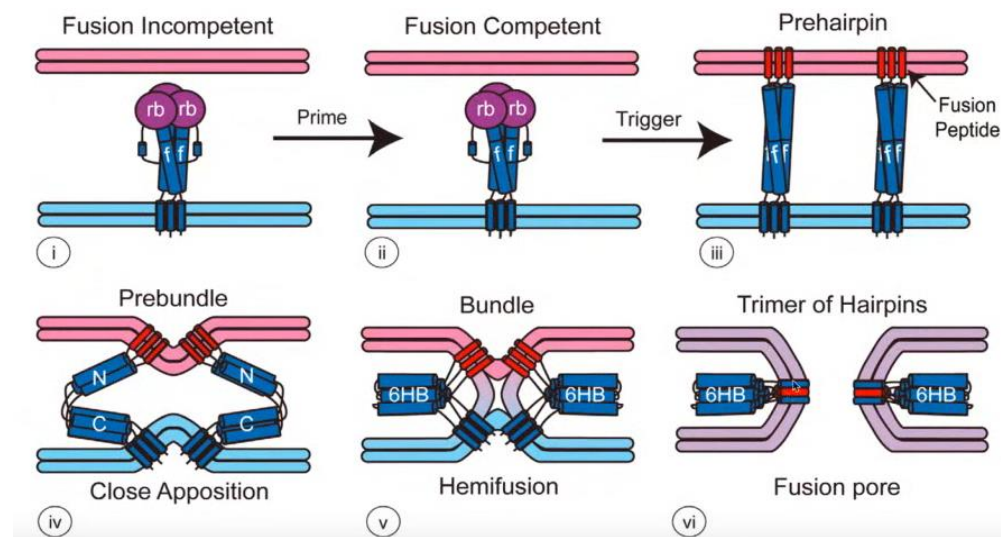


*Il virus sfrutta diverse componenti della cellula ospite per
l'ingresso, la proliferazione, l'assemblaggio e l'uscita*

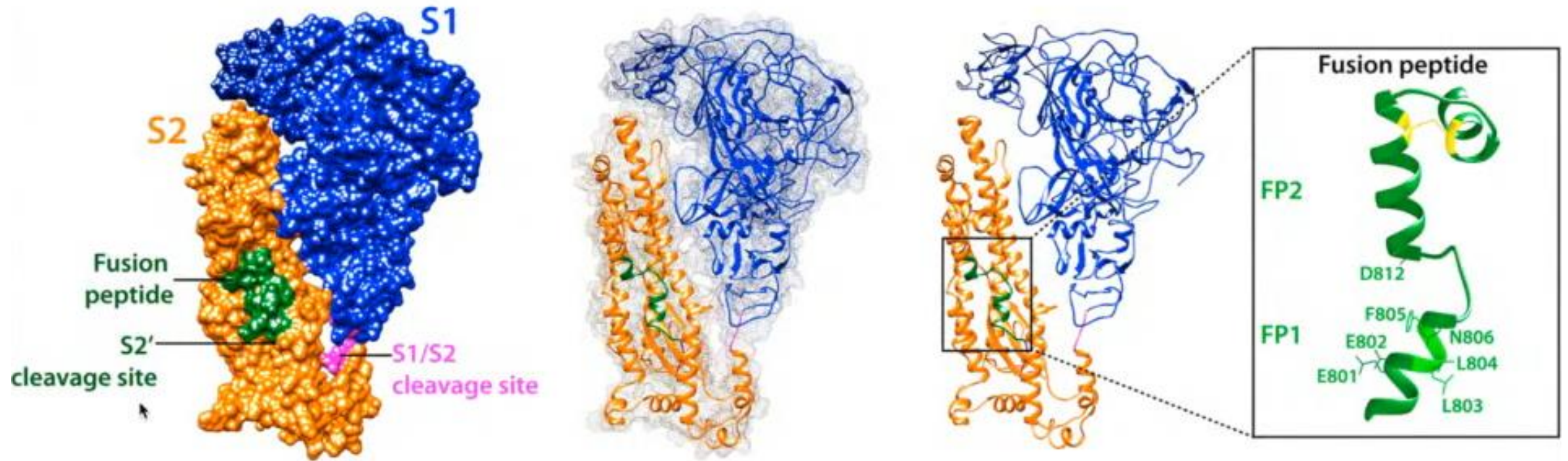


A momento la fase di ingresso del virus è quella maggiormente studiata. ACE2 è il recettore a cui si lega la proteina virale *spike*.

La proteina spike è anche coinvolta nell'ingresso del virus e rilascio all'interno della cellula mediante regioni della proteina stessa che mediano la fusione delle membrane



La proteina spike di SARS-CoV-2 S richiede due tagli proteolitici: per il “priming” e l’attivazione



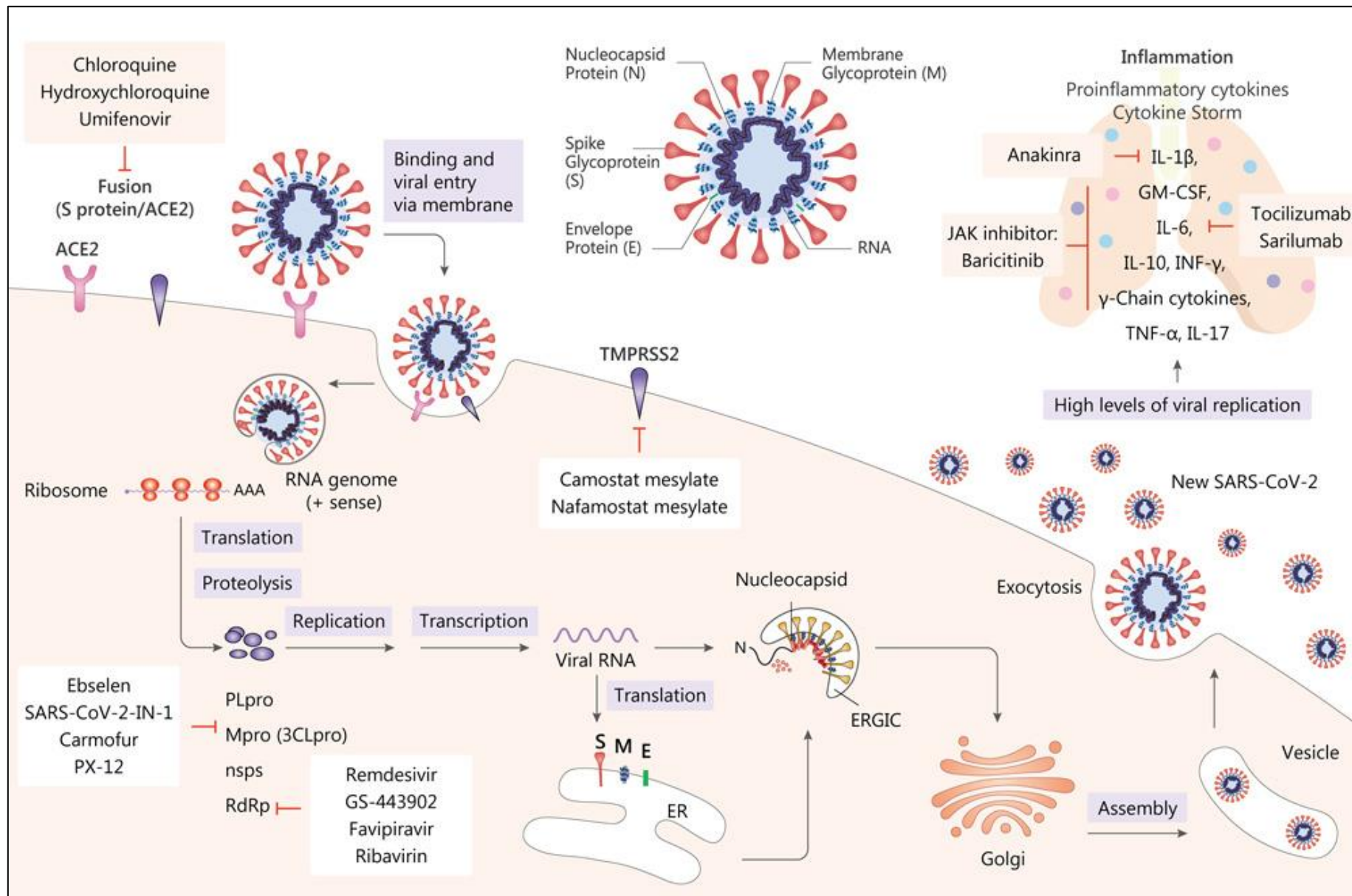
Le proteasi coinvolte sono furina (priming) e TMPRSS2 (attivazione), ampiamente presenti nel tratto respiratorio.

SARS-CoV-2 ha un sito di taglio per furina non posseduto da SARS-CoV

La furina è una delle proteasi che regolano ENaC.



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)



Possibili bersagli terapeutici per COVID-19

Vie di ingresso di SARS-CoV-2 nel tratto respiratorio

Risultati contrastanti sulla localizzazione di ACE2: abbondante espressione nelle cellule ciliate vs. espressione più limitata alle cellule secretorie.

Cell

Article

SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues

Espressione negli pneumociti di tipo II e nelle cellule mucipare nasali. ACE2 indotto da interferon-alfa.

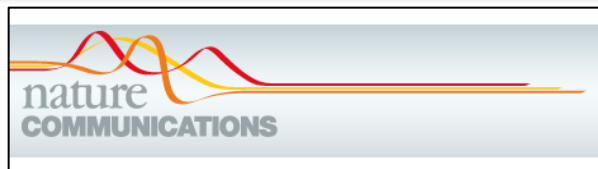
Cell

Article

SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract

ACE2 maggiormente espresso nel naso con un gradiente di espressione decrescente lungo le vie aeree. In cellule ciliate. Maggiormente espresso nei bronchi di pazienti FC (!).

ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs



ACE2 fortemente espresso nelle cilia delle vie aeree che potrebbero quindi costituire la principale via di ingresso del virus.



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Variabilità dell'espressione di COVID-19

Fattori genetici? (es. deficit nella via antirale innata basata su interferon di tipo I; v. Zhang et al., Science 2020)

Presenza di autoanticorpi anti-IFN di tipo I (v. Bastard et al., Science 2020)

Deficit di risposta antivirale IFN-I in pazienti con COVID-19 (v. Blanco-Melo et al., Cell 2020)

RESEARCH ARTICLE

CORONAVIRUS

Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19

RESEARCH ARTICLE

CORONAVIRUS

Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19

Article

Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19

Progetto Regione Campania

Tigem, Istituto nazionale tumori Pascale, Azienda Ospedaliera dei Colli di Napoli e Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Mezzogiorno di Portici.

Strategia e obiettivi

- 1) Analisi mediante RNAseq di tamponi nasofaringei da pazienti COVID-19 e controlli per:
 - identificare possibili varianti nel genoma virale
 - identificare alterazioni nell'espressione genica dell'ospite correlabili con la gravità della malattia
- 2) Effettuare studi in vitro su cellule epiteliali bronchiali/nasali per:
 - valutare l'effetto di stimoli proinfiammatori (su ACE2, TMRPSS2, furina)
 - analizzare l'espressione di marcatori cellulari identificati nei tamponi



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Progetto Regione Campania

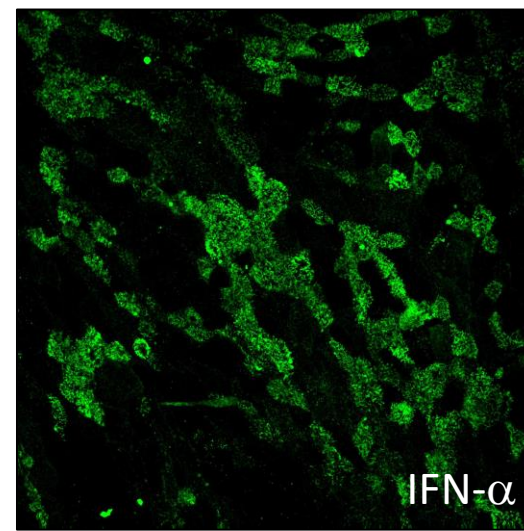
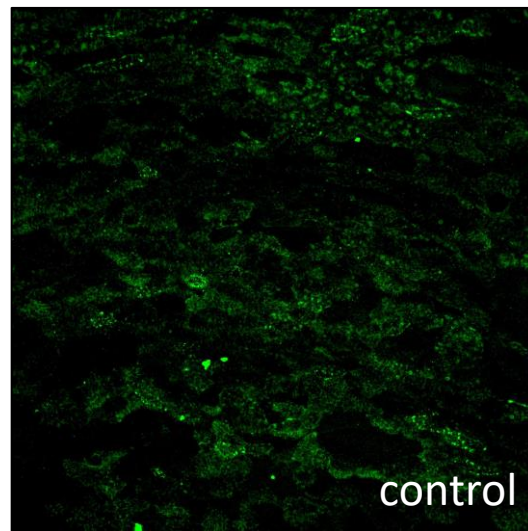
Fino ad ora sequenziati 88 tamponi (58 positivi, 30 negativi), con numero medio di geni cellulari rivelati pari a 4800.

Dati analizzati alla ricerca di geni con espressione differenziale in pazienti e correlati con processi biologici specifici.

Trattamento in vitro di cellule bronchiali e nasali con citochine (IL-1beta, TNF-alfa, IL-6, interferon-alfa, interferon-gamma, IL-4) ed analisi mediante RNAseq e IF

- ACE2 indotto da interferon-alfa
- TMPRSS2 e furina indotte da IL-4

IF: ACE2



Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

FC – possibili fattori protettivi/modulatori verso COVID-19?

Diversa espressione/localizzazione ACE2

Alterazione della risposta immunitaria verso SARS-CoV-2

Uso di azitromicina che potrebbe avere funzione anti-infiammatoria oppure antivirale (es. alterazione del pH nei lisosomi)

Alterazione dell'equilibrio tra proteasi/antiproteasi (TMPSS2, furina, SERPINB1), possibilmente collegato a ENaC?

Ruolo diretto del deficit di CFTR per:

- alterazione del trasporto intracellulare di proteine (F508del?)
- alterazione delle proprietà (pH?) del fluido periciliare



Progetto Ministero della Salute

Fondazione Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Carla Colombo (coordinatrice), Alessandro Palleschi

Ospedale Bambino Gesù

Vincenzina Lucidi, Fabiana Ciciriello

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Marco Cipolli

Fondazione Telethon (TIGEM)

Andrea Ballabio, Diego di Bernardo, Davide Cacchiarelli, Alberto Auricchio, M.A. De Matteis, Luis Galietta

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Mezzogiorno, Portici

Rino Cerino

Istituto San Raffaele

Alessandra Bragonzi

Istituto Giannina Gaslini

Nicoletta Pedemonte



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Progetto Ministero della Salute

Strategia e obiettivi

- 1) Analisi mediante RNAseq di tamponi nasofaringei da pazienti COVID-19 della popolazione generale e da pazienti FC, più rispettivi controlli: identificazione di marcatori correlabili con la gravità della malattia (totale campioni: 400-500)
- 2) Esperimenti in vitro su cellule epiteliali dopo infezione con SARS-CoV-2 per l'identificazione/validazione di marcatori e modulatori dell'espressione
- 3) Valutazione in vitro di immunoterapia basata su vettore AAV per l'espressione di anticorpo monoclonale contro SARS-CoV-2-S



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Fondazione Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Carla Colombo (coordinatrice), Alessandro Palleschi

Ospedale Bambino Gesù

Vincenzina Lucidi, Fabiana Ciciriello

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Marco Cipolli

Fondazione Telethon (TIGEM)

Andrea Ballabio, Diego di Bernardo, Davide Cacchiarelli, Alberto Auricchio, M.A. De Matteis, Luis Galieta

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Mezzogiorno, Portici

Rino Cerino

Istituto San Raffaele

Alessandra Bragonzi

Istituto Giannina Gaslini

Nicoletta Pedemonte



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Telethon Institute of Genetics and Medicine

Arianna Venturini

Daniela Guidone

Michele Genovese

Martina Buccirosi

M.A. De Matteis

Leopoldo Staiano

Diego di Bernardo

Mario Failli



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)