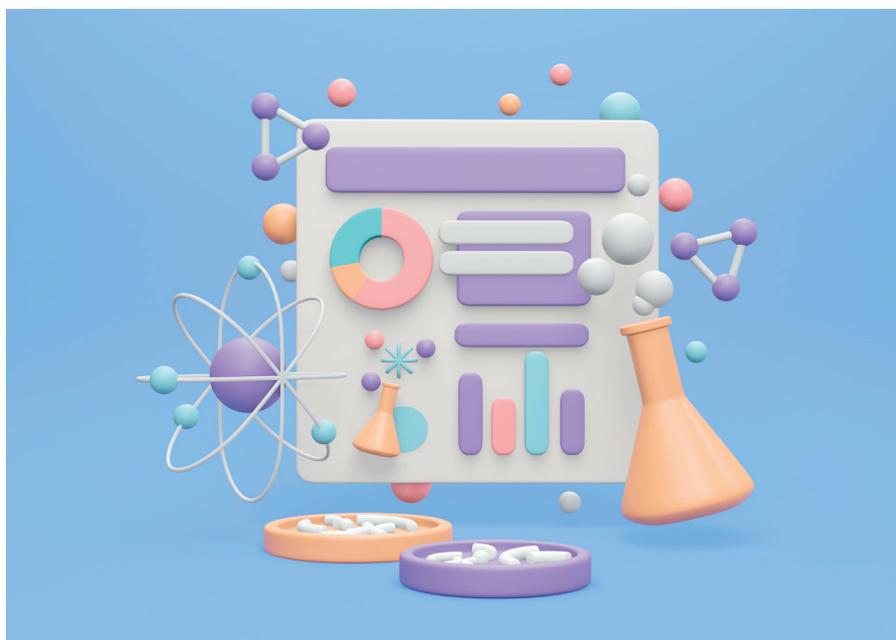


# I PROGETTI SELEZIONATI CON IL BANDO FC INVESTIGATOR GRANT 2020

Con l'edizione 2020 del Bando nazionale per la Ricerca Scientifica si conclude il lungo e proficuo percorso di Fondazione Celiachia Onlus, la Fondazione nata nel dicembre del 2004 per sostenere e finanziare la ricerca scientifica. Ma le attività non si fermano qui



di **Ivana Losa**  
PRESIDENTE FONDAZIONE CELIACHIA ONLUS  
e **Luisa Novellino**  
UFFICIO SCIENTIFICO AIC

Raccogliendo le opportunità offerte dalla Riforma del Terzo Settore quest'anno la Fondazione sarà incorporata in AIC, che diventa Associazione Italiana Celiachia ETS APS.

La fusione corrisponde a uno degli obiettivi di revisione della nuova Governance di AIC, per offrire ai propri *stakeholders* una più efficace organizzazione per la difesa dei diritti delle persone celiache, il mantenimento del sostegno economico ottenuto per

la corretta gestione della dieta, i servizi per la garanzia del corretto approccio alla dieta senza glutine.

Le attività così organizzate, in seguito alla fusione, permetteranno, nello specifico, la realizzazione dell'attività di ricerca scientifica a favore della celiachia con maggiore razionalizzazione, conseguendo significative sinergie ed economie gestionali.

A partire dal 2013 Fondazione Celiachia ha adottato il sistema dei Bandi aperti per il finanziamento della Ricerca Medico-Scientifica sulla celiachia e altre patologie glutine-correlate, allo scopo di garantire trasparenza ed equità al processo di selezione, che

si avvale dell'*expertise* e dell'autorevolezza di revisori internazionali, e offrire pari opportunità a tutti i progetti di ricerca concorrenti.

I Progetti di Ricerca selezionati con il Bando FC Investigator Grant 2020, giunto alla 4ª edizione, sono incentrati su aspetti diversi della malattia celiaca, dall'immunologia ai meccanismi infiammatori, fino alla genetica e alla clinica. Si tratta quindi di molteplici aspetti il cui studio, approfondendo la conoscenza della patologia, è rivolto a individuare terapie o a migliorare l'accuratezza della diagnosi.

Di seguito i progetti selezionati in sintesi. ♦



NELLA FOTO: Laura Pisapia

## STUDIO DELLA MOLECOLA CD84/SLAMF5, EMERGENTE BIO-MARCATORE DI MALATTIA CELIACA

### Lo scenario

Il CD84 o SLAMF5 appartiene ad una classe di proteine che svolgono un ruolo importante in molti processi immunologici, sono infatti coinvolte nell'immunità innata e adattativa e nei processi di acquisizione della tolleranza immunologica. Il CD84 è presente sulla superficie di molte cellule essenziali nella risposta immunitaria quali linfociti T, B e cellule presentanti l'antigene.

### Obiettivi:

Il progetto si propone lo studio della molecola CD84/SLAMF5 e del suo possibile ruolo di bio-marcatore della malattia celiaca. Valuteremo l'espressione della molecola CD84 nelle diverse popolazioni cellulari del sangue di pazienti con celiachia conclamata, a dieta di glutine rispetto a soggetti sani. Analizzeremo il ruolo del CD84 nel processo di presentazione dell'antigene, mediante cui il glutine viene riconosciuto dai linfociti attivando la risposta immunitaria.

### Risultati attesi:

Ci aspettiamo di:

- Confermare che il CD84 può essere un biomarcatore nell'immunopatogenesi della celiachia.
- Dimostrare che i pazienti celiaci nelle diverse fasi della malattia esprimono una diversa quantità della molecola CD84
- Verificare se la molecola CD84 influenza la risposta al glutine da parte del sistema immunitario.

### L'impatto dello studio sulla conoscenza e/o sul trattamento della malattia celiaca in termini di innovazione e originalità rispetto a quanto già noto

Ad oggi il ruolo della molecola CD84 nella malattia celiaca non è ancora delucidato. I risultati del progetto potrebbero essere molto utili nella prassi clinica, in quanto la molecola CD84 potrebbe rappresentare un marcatore delle varie fasi della malattia. Potenzialmente rappresenta un ideale bersaglio per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

### I benefici per il paziente nel medio o lungo termine, nel caso il programma di studi raggiungesse gli obiettivi prefissati

L'analisi di questo marcatore potrebbe essere incluso tra i test clinici e consentire il monitoraggio del decorso della malattia.

### Laura Pisapia

Istituto di Genetica e Biofisica  
Consiglio Nazionale delle  
Ricerche, Napoli  
Progetto Annuale  
Studio sulla Celiachia  
Area: Immunologia



L'obiettivo dei Bandi FC Investigator Grant è quello di finanziare la migliore ricerca italiana su celiachia, dermatite erpetiforme e altre patologie correlate al glutine, condotta da ricercatori di provata esperienza ("senior"). I Progetti di ricerca possono avere durata annuale, biennale e triennale, e sono co-finanziati da FC, dai materiali di consumo e reagenti, alla diffusione dei risultati da parte del ricercatore titolare (Principal Investigator, PI) presso Convegni nazionali ed internazionali, fino al finanziamento di personale ausiliario (Borsisti junior). Molti di questi progetti si sono ormai conclusi, portando alla pubblicazione dei risultati ottenuti su riviste scientifiche internazionali e negli Atti congressuali di convegni nazionali ed internazionali.

Per approfondire: <https://www.celiachia.it/ricerca/bandi-di-ricerca-fc/>

## **I bandi Investigator Grant**

### **Priorità di ricerca:**

- Individuazione di nuovi meccanismi patogenici.
- Imminenza di individuazione di nuove cure ovvero di sviluppo delle terapie esistenti.
- Meccanismi biologici e fisiopatologici della patologia.
- Interazioni tra fattori di rischio ambientali, profili genetici e biomarcatori, incluso studi sui componenti tossici del glutine.
- Innovazione delle metodologie cliniche.
- Miglioramento della qualità di vita e dell'efficienza diagnostica e terapeutica, incluso innovazione di prodotti alimentari per celiaci e miglioramento di qualità e sicurezza dell'alimentazione senza glutine.

### **I principali criteri di valutazione:**

- Priorità rispetto alla cura e alla qualità di vita dei pazienti.
- Valore scientifico e fattibilità.
- Chiarezza degli obiettivi del progetto.
- Impatto sul progresso nella comprensione della patologia e del suo trattamento.
- Innovazione e originalità.



NELLA FOTO: Carmen Gianfrani

### **Lo scenario**

Un ampio spettro di forme cliniche caratterizza la celiachia, patologia mediata da un'alterata reazione immunitaria alle proteine del glutine. La celiachia acuta e quella potenziale sono tra le condizioni cliniche più diffuse, in particolare nell'età pediatrica. Entrambe le condizioni si manifestano con positività sierologica agli autoanticorpi anti-transglutaminasi, ma mentre nei soggetti affetti da celiachia acuta è presente un danno alla mucosa intestinale con atrofia dei villi, nei celiaci potenziali la lesione mucosale è assente, nonostante vi sia in atto un processo infiammatorio a livello intestinale. È stato ipotizzato che nella mucosa intestinale dei potenziali vi sia un equilibrio tra i meccanismi infiammatori e quelli regolatori che contrastano l'infiammazione indotta dal glutine. Pertanto, la rottura di tale equilibrio potrebbe essere responsabile dell'evoluzione del danno intestinale e del passaggio dalla fase potenziale a quella acuta, che si verifica nel 30% dei casi se lasciati a dieta libera.

### **L'impatto dello studio sulla conoscenza e/o sul trattamento della malattia celiaca in termini di innovazione e originalità rispetto a quanto già noto**

È di grande interesse scientifico l'individuazione di biomarcatori in grado di caratterizzare con accuratezza le due forme di celiachia e di predire l'insorgenza della lesione intestinale. Questo progetto si propone di analizzare nelle diverse forme di celiachia le varie popolazioni

## **NUOVI MARCATORI CELLULARI DEL DANNO ALLA MUCOSA INTESTINALE NELLA CELIACHIA**

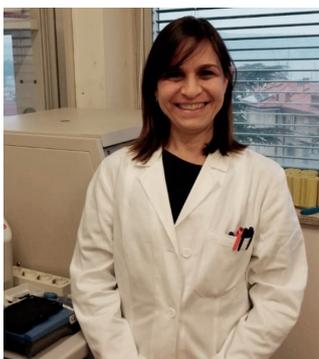
cellulari coinvolte nella complessa cascata infiammatoria indotta dal glutine, con particolare attenzione ai linfociti T gamma-delta, con funzione ancora da chiarire, e ai linfociti T che producono l'interleuchina 4, quest'ultimi con attività regolatoria. Lo studio verrà eseguito sia su campioni di tessuto intestinale che di sangue periferico, ed utilizzerà tecniche di immunostochimica, dosaggi immunoenzimatici e citofluorimetria a flusso multiparametrica.

### **I benefici per il paziente nel medio o lungo termine, nel caso il programma di studi raggiunge gli obiettivi prefissati**

L'identificazione di biomarcatori con alto valore predittivo del danno intestinale potrebbe fornire un ulteriore strumento per la diagnosi della celiachia potenziale a supporto dell'analisi istopatologica. Inoltre, l'indagine di tali biomarcatori sarebbe di grande aiuto anche per la gestione clinica dei pazienti potenziali, in quanto l'identificazione dei soggetti con alto rischio di transizione verso la forma acuta consentirebbe di effettuare una precoce somministrazione della dieta senza glutine.

### **Carmen Gianfrani**

Istituto di Biochimica  
e Biologia Cellulare  
Consiglio Nazionale delle  
Ricerche, Napoli  
Progetto Biennale  
Studio sulla Celiachia  
Area: Immunologia



NELLA FOTO: Luigina De Leo

## IL RUOLO DELL'EPIGENETICA NELLA PATOGENESI DELLA MALATTIA CELIACA

### Lo scenario

La celiachia colpisce l'1% della popolazione ed è la malattia autoimmune più comune. Si manifesta con un'infiammazione dell'intestino provocata dall'ingestione di glutine in soggetti con predisposizione genetica (HLA DQ2 e/o DQ8). Il tipo di HLA e le varianti nella sequenza di DNA, identificate con studi di associazione, hanno spiegato solo in parte l'ereditarietà della celiachia, che resta ancora poco compresa. Studi di epigenetica potrebbero aiutare ad individuare nuove regioni genomiche coinvolte nella patogenesi della celiachia. L'epitelio intestinale rappresenta la barriera tra intestino e ambiente e a questo livello potrebbero verificarsi delle modificazioni epigenetiche coinvolte nello sviluppo della celiachia. Con questo studio prevediamo di arruolare soggetti con celiachia e soggetti controllo. Dalle biopsie dei soggetti arruolati separeremo le cellule epiteliali intestinali e genereremo organoidi intestinali. Sulle cellule epiteliali intestinali faremo analisi di epigenetica e trascrittomiche. Nello specifico andremo a ricercare modificazioni nella metilazione del DNA in grado di influenzare la trascrizione di geni che potrebbero giocare un ruolo chiave nella patogenesi della celiachia. Andremo inoltre a verificare se le caratteristiche epigenetiche del paziente sono mantenute nell'organoide intestinale che verrà utilizzato come modello per studi funzionali.

**L'impatto dello studio sulla conoscenza e/o sul trattamento della malattia celiaca in termini di innovazione e originalità rispetto a quanto già noto**

È il primo studio di epigenetica che verrà

condotto sulle sole cellule epiteliali intestinali separate da tutte le altre cellule presenti in una biopsia intestinale. Potremo così definire se e come queste cellule di prima linea sono implicate nella patogenesi della celiachia. Gli organoidi intestinali verranno utilizzati come modello sperimentale per studiare le vie di attivazione infiammatoria glutine-dipendente e per individuare nuovi marcatori prognostici.

### I benefici per il paziente nel medio o lungo termine, nel caso il programma di studi raggiungesse gli obiettivi prefissati

Ci aspettiamo di identificare dei profili epigenetici specifici in grado di riconoscere la celiachia in tutte le sue forme di manifestazione clinica. Modificazioni epigenetiche specifiche potrebbero essere trasferite nella pratica clinica e offrire una nuova procedura diagnostica per riconoscere correttamente la malattia celiaca. Con l'utilizzo del modello organoide si potrebbero individuare delle alterazioni epigenetiche da utilizzare in futuro come marcatori prognostici della celiachia.

### Luigina De Leo

IRCCS Materno Infantile  
Burlo Garofolo, Trieste  
Progetto Triennale  
Studio sulla Celiachia  
Area: Genetica



NELLA FOTO: Salvatore Oliva

## IL MACHINE LEARNING COME NUOVO METODO DI IDENTIFICAZIONE PRECOCE DELLA CELIACHIA (CASE-FINDING). LO STUDIO “NEEDLE”.

### Lo scenario

Sebbene la Celiachia sia ormai estremamente nota, l'identificazione precoce dei soggetti affetti rappresenta ancora un grosso problema sanitario. Sono state proposte due strategie: lo “screening di massa”, ovvero la valutazione a tappeto di tutta la popolazione, ed il “case-finding”, ossia la ricerca selettiva dei casi.

### Obiettivi

Questo studio ha l'obiettivo di utilizzare una particolare branca di Intelligenza Artificiale, il Machine Learning (ML), per identificare precocemente i soggetti celiaci con sintomi atipici e non caratteristici, applicando quindi una strategia di *case-finding*. Il ML si basa sulla creazione di un algoritmo capace di analizzare grosse quantità di dati (*Big data*), che combinando parametri clinici e laboratoristici identifichi quei soggetti più a rischio di celiachia.

### Risultati attesi

Ci aspettiamo di identificare delle variabili aspecifiche (sintomi e indagini di laboratorio) che più difficilmente vengono considerate indicative di celiachia, ma che se associate tra loro possono costituire uno *score* di rischio in grado di identificare la malattia anche quando questa non sembra evidente.

### L'impatto dello studio sulla conoscenza e/o sul trattamento della malattia celiaca in termini di innovazione e originalità rispetto a quanto già noto

I risultati di questo studio consentiranno ai medici del territorio di avere degli indicatori precoci di celiachia ed uno *score* probabilistico capace di identificare i soggetti a maggiore rischio di malattia. Questo rappresenterà un importante passo in avanti nella individuazione dei casi “sommersi” di celiachia che ad oggi non ricevono ancora una diagnosi.

### I benefici per il paziente nel medio o lungo termine, nel caso il programma di studi raggiunge gli obiettivi prefissati

Questo studio aiuterà a identificare per tempo quei soggetti con una sintomatologia più sfumata e meno caratteristica, che spesso si sottopongono a numerosi approfondimenti senza beneficio. Una diagnosi precoce consentirà loro di iniziare precocemente la dieta, migliorando la qualità di vita e prevenendo le complicanze.

### Salvatore Oliva

Università La Sapienza, Roma  
Progetto Biennale  
Studio sulla Celiachia  
Area: Clinica