

RICERCA:			
Partecipazione a Gruppi di Ricerca			
Sintesi dell'attività di ricerca svolta durante l'anno. Nome dei progetti internazionali o nazionali di cui faceva parte la ricerca.			
Titolo Progetto	INSTITUTIONE <small>(DIPARTIMENTO – ALTRO ATENEO – ALTRI ENTI-IMPRESE)</small>	DATA/PERIODO	
		DAL	AL
1. Espressione del pro-collagene di tipo I negli istociti schiumosi di pazienti affetti dalla malattia di Erdheim-Chester	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma/ Laboratorio di ricerca dell'Unità Operativa di Nefrologia	01/11/2018	15/02/2019
2. Ruolo dei fibrociti nella periaortite cronica	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma/ Laboratorio di ricerca dell'Unità Operativa di Nefrologia	01/11/2018	15/02/2019
3. Biomarcatori prognostici di risposta alla terapia in pazienti con arterite a cellule giganti	Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia/ Laboratorio di ricerca dell'SSD Automunità Allergologia Biotecnologie Innovative	18/02/2019	15/02/2020

Sintesi dell'attività svolta durante il III anno di Dottorato

- 1- **TITOLO:** "Espressione del pro-collagene di tipo I negli istiociti schiumosi di pazienti affetti dalla malattia di Erdheim-Chester".

Progetto nazionale svolto presso il laboratorio dell' Unità Operativa di Nefrologia/Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma.

La malattia di Erdheim-Chester (ECD) è una malattia rara caratterizzata dalla presenza di istiociti schiumosi organizzati in gruppi di differenti dimensioni e immersi in una quantità variabile di tessuto fibroso. Sulla base della nostra esperienza la componente fibroblastica nelle lesioni di questi pazienti è minore rispetto alla quantità di tessuto fibroso presente. Lo scopo dello studio è stato valutare se cellule differenti dai fibroblasti abbiano la capacità di produrre collagene di tipo I.

Durante il III anno di dottorato, per completare i risultati ottenuti negli anni precedenti, mi sono occupata di eseguire l'RNA In Situ su biopsie di pazienti con ECD per valutare l'espressione dei geni del pro-collagene di tipo I direttamente su tessuto. Abbiamo potuto osservare che la positività dei geni del pro-collagene di tipo I si localizzava prevalentemente negli istiociti schiumosi. Questo dato era stato precedentemente ottenuto in Real-Time PCR mediante la quale abbiamo evidenziato l'espressione dei geni del pro-collagene di tipo I dopo aver isolato, utilizzando il microdissettore, le cellule di nostro interesse. Ho successivamente eseguito un'immunoistochimica per la valutazione del PPAR- γ che ha dimostrato l'espressione di quest'ultimo negli istiociti schiumosi. I dati ottenuti, insieme a quelli risultanti dagli anni precedenti hanno confermato l'ipotesi iniziale ovvero che gli istiociti schiumosi esprimono i geni del pro-collagene di tipo I, producendone la corrispondente proteina.

- 2- **TITOLO:** "Ruolo dei fibrociti nella periaortite cronica".

Progetto nazionale svolto presso il laboratorio dell' Unità Operativa di Nefrologia/Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma.

In questo progetto abbiamo valutato il ruolo dei fibrociti nella periaortite cronica (CP). La CP è caratterizzata dalla presenza di tessuto fibro-infiammatorio che circonda l'aorta e spesso si estende nel retroperitoneo. Molti studi hanno dimostrato il coinvolgimento di queste cellule in differenti malattie fibrosanti ma il loro ruolo nella patogenesi della CP ad oggi non è stato ancora valutato.

Durante il III anno di dottorato ho eseguito un'analisi citofluorimetrica per valutare la percentuale di fibrociti in 8 pazienti trattati per un mese con prednisone (su 21 totali che non presentavano trattamenti farmacologici al tempo della diagnosi). Quest'analisi era stata anche eseguita in un solo caso con recidiva. L'analisi dei dati ottenuti, valutata con quelli degli anni precedenti ha dimostrato che c'è una diminuzione dei fibrociti circolanti negli 8 pazienti trattati rispetto ai 21 non trattati. Inoltre nell'unico caso che presentava una recidiva il numero dei fibrociti diminuiva dopo il trattamento per ri-aumentare al momento della recidiva.

Ho inoltre eseguito un test ELISA per valutare le concentrazioni circolanti di CXCL12/SDF-1 (chemochina coinvolta nel reclutamento tissutale dei fibrociti e ligando del CXCR4) in 8 pazienti trattati per 1 mese con prednisone (su 16 totali che non presentavano trattamenti farmacologici al tempo della diagnosi). L'analisi dei dati ha osservato una riduzione dell'SDF-1 nei pazienti in terapia rispetto a quelli non in terapia.

L'analisi complessiva dei dati conferma che i fibrociti e i meccanismi che sono coinvolti nel loro reclutamento possano intervenire nella patogenesi della CP.

3- **TITOLO:** "Biomarcatori prognostici di risposta alla terapia in pazienti con arterite a cellule giganti".

Progetto nazionale svolto presso il laboratorio di ricerca dell'SSD Automunità Allergologia Biotecnologie Innovative/Azienda Unità Sanitaria Locale -IRCCS di Reggio Emilia

L'arterite a cellule giganti (GCA) è una vasculite dei medi e grandi vasi che colpisce individui sopra i 50 anni. L'eziologia è sconosciuta, vari studi hanno sospettato cause infettive e genetiche. Da un punto di vista istologico è caratterizzata dalla presenza di infiltrati infiammatori, con o senza cellule giganti. Ad oggi non sono stati individuati marker diagnostici e il gold standard per la diagnosi rimane la biopsia dell'arteria temporale. Lo scopo di questo studio è individuare potenziali alterazioni genetiche capaci di predire l'efficacia del trattamento steroideo in pazienti che rispondono alla terapia verso pazienti che recidivano.

I criteri d' inclusione in questo studio erano: pazienti che avevano effettuato una biopsia dell'arteria temporale, infiltrato infiammatorio di grado +2, +3, pazienti senza trattamento al momento della biopsia dell'arteria temporale, pazienti con un follow-up di almeno 3 anni. Questa coorte di pazienti era divisa in pazienti con recidiva vs pazienti responder alla terapia con glucocorticoidi. Durante il III anno di dottorato ho effettuato in collaborazione con il mio gruppo di lavoro un Assay NanoString nCounter Gene Expression in 10 pazienti responder alla terapia vs 10 pz recidiva. I dati ottenuti sono stati analizzati con il software nSOLVER che ha normalizzato i dati su un numero elevato di geni housekeeper. Abbiamo così identificato un numero di geni down e up regolati che ho successivamente validato mediante Real Time-PCR. A tutt' oggi, sto analizzando i dati ottenuti.

Tutti e tre i progetti sono stati finanziati da fondi istituzionali relativi alle due strutture di appartenenza.

Parma, 19.12.2019

In fede,
Dott.ssa Maria Nicastro

