

S.S. Infettivologia

Studio di fattori predittivi la risposta a terapia antivirale HCV associati alla funzione immunitaria innata

Linea di ricerca: 1 – Prevenzione e Cancerogenesi

Programma: e- Prevenzione primaria e chemioprevenzione

Responsabile scientifico: Andrea de Maria

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: HCV; interferone alfa; genotipo 1a-1b; cellule NK; natural cytotoxicity receptors; killer inhibitory receptors

Altri Enti coinvolti: Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, DIMI, Università di Genova (A. Picciotto)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: MIUR

Background

In seguito ad infezione acuta con HCV, il 70-80% dei soggetti sviluppa infezione cronica persistente, mentre il 20% dei soggetti sviluppa risposta immune efficace ed elimina l'infezione. I pazienti infettati cronicamente con HCV hanno un rischio significativamente superiore alla popolazione non infetta di sviluppare neoplasia epatica e di andare incontro a cirrosi epatica. Il trattamento per HCV è attualmente rappresentato da associazione di PEG-IFN+RBV da somministrarsi per 12 mesi. Il trattamento permette di rimuovere la replicazione virale cronica normalizzando il rischio di evoluzione ad epatocarcinoma. Effetti avversi in corso di trattamento sono frequenti e contribuiscono a ridurre la qualità della vita dei pazienti, per tutto il periodo in cui questa deve essere somministrata. La percentuale di pazienti con risposta virologica sostenuta tuttavia è soltanto di circa il 30% con HCV genotipo 1 e del 15-18% se coesistono fattori che contribuiscono a determinare difetto immunologico (es. HIV-1). La valutazione di efficacia terapeutica viene attualmente eseguita nel corso delle prime 12 settimane di trattamento. Sono possibili (circa il 50%) risposte transitorie virologiche, non sostenute dopo la sospensione del trattamento. Esiste attualmente una notevole carenza di indicatori clinici, biologici o molecolari che permettano di identificare a priori quei pazienti eleggibili per il trattamento (da considerarsi profilassi di cirrosi epatica ed epatocarcinoma), che non avranno risposte sostenute alla terapia antivirale. L'identificazione di possibili strumenti diagnostici per identificare tali pazienti prima dell'inizio di terapie costose da un punto di vista biologico, emotivo ed economico rappresenta un primo passo verso una successiva identificazione di strategie terapeutiche individualizzate.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Primario: identificare parametri predittivi immunologici di risposta a terapia anti HCV.

Secondario: caratterizzare parametri potenzialmente predittivi di progressione neoplastica ad epatocarcinoma.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Impatto assistenziale trasferibile mediante indagini immunologiche routinarie.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Ci si propone, in collaborazione con il Centro di epatologia del DIMI (Università di Genova) di analizzare la tipologia di fenotipo e funzione delle cellule NK periferiche in pazienti HCV viremici prima dell'inizio di terapia antivirale (interferone alfa+ribavirina). I pazienti sono arruolati e seguiti presso tale centro nell'ambito di programmi terapeutici regionali finalizzati al trattamento dell'infezione HIV e delle sue complicanze.

Sarà inoltre avviata una raccolta di dati su pazienti trattati efficacemente per neoplasia presso l'IST di Genova e contestualmente HCV sieropositivi.

Lo studio prevede:

- Analisi del fenotipo basale e della funzione delle cellule NK in condizioni di viremia, prima dell'inizio del trattamento antivirale. Si valuterà: 1) la produzione di citochine in vitro in presenza di stimoli specifici (mAbs, cellule neoplastiche coltivate in vitro), 2) il fenotipo di espressione di antigeni delle cellule NK mediante citofluorometria, 3) la funzione citotossica in presenza degli stessi target cellulari utilizzati per valutare l'assetto funzionale.

- Analisi statistica multivariata dei fattori cellulari e dei parametri clinici significativamente associati al controllo sostenuto della replicazione HCV dopo il termine del ciclo terapeutico.

Saranno confrontati i risultati ottenuti dalle indagini svolte in pazienti HCV-infetti senza neoplasia con quelli ottenuti da pazienti con pregresso trattamento per neoplasia.

Programmazione 2009-2001

Track record

De Maria A.-Fogli M.-Mazza S.-Basso M.-Picciotto A.-Costa P.-Congia S.-Mingari MC.-Moretta L.
Increased natural cytotoxicity receptor expression and relevant IL-10 production in NK cells from chronically infected viremic HCV patients.
Eur. J. Immunol. 37(2):445/455, 2007

Rutjens E.-Mazza S.-Bianconi R.-Koopman G.-Radic L.-Fogli M.-Costa P.-Mingari MC.-Moretta L.-Heeney J.-De Maria A.
Differential NKp30 Inducibility in Chimpanzee NK Cells and Conserved NK Cell Phenotype and Function in Long-Term HIV-1-Infected Animals.
J. Immunol. 178(3):1702/1712, 2007

De Maria A.-Moretta L.
NK cell function in HIV-1 infection.
Curr. HIV Res. 6(5):433/440, 2008

Pembrey L.-Newell ML.-Tovo PA.-European Paediatric Hepatitis C Virus Network-De Maria A.
Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women.
Pediatr. Infect. Dis. J. 27(9):800/807, 2008

Costa P.-Sivori S.-Bozzano F.-Martini I.-Moretta A.-Moretta L.-De Maria A
IFN- α -mediated increase in cytolytic activity of maturing NK cell upon exposure to HSV-infected myelomonocytes.
Eur. J. Immunol. 39(1):147/158, 2009

Valutazione dell'effetto della vaccinazione anti-influenzale nei pazienti con Linfoma Non Hodgkin in risposta completa precedentemente trattati con Rituximab

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: d - Assistenza ai pazienti neoplastici: aspetti clinici e gestionali

Responsabile scientifico: Andrea de Maria

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: NHL; influenza virus; vaccinazione; risposta anticorpale; rituximab; sieroprotezione

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Oncologia Medica C (M. Ferrarini); S.C. Oncologia Medica B (M.R.. Sertoli, F. Boccardo, D. Bedognetti); S.S. Malattie Linfoproliferative (S. Zupo)

Altri Enti coinvolti: DISSAL, Sezione di Igiene e Medicina Preventiva, Università di Genova (G. Icardi, F. Ansaldo)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Background

Attualmente è noto che i pazienti con Linfoma hanno un difetto nel generare una adeguata risposta anticorpale contro patogeni.

Piccoli studi hanno dimostrato che i pazienti con Linfoma precedentemente trattati con chemioterapia riescono a montare, in seguito alla vaccinazione influenzale, una risposta umorale adeguata contro tale virus. Per tale motivi a questi pazienti è consigliata la vaccinazione contro i patogeni stagionali, come, ad esempio, il virus influenzale.

Il Rituximab, anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD 20 delle cellule neoplastiche dei Linfomi a cellule B, agendo pure sui Linfociti B normali, causa uno stato di immunodepressione, teoricamente transitorio. Non vi sono tuttavia dati in letteratura in merito alla capacità dei pazienti precedentemente trattati con Rituximab (o Rituximab e chemioterapia) di montare una adeguata risposta umorale in seguito a vaccinazione influenzale

Ci si propone pertanto, in collaborazione con il Centro di epatologia del DIMI, Università di Genova, di analizzare la tipologia di fenotipo e funzione delle cellule NK periferiche in pazienti HCV viremici prima dell'inizio di terapia antivirale (interferone alfa+ribavirina). I pazienti sono arruolati e seguiti presso tale centro nell'ambito di programmi terapeutici regionali finalizzati al trattamento dell'infezione HIV e delle sue complicanze.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'attività della vaccinazione influenzale nei pazienti con Linfoma Non Hodgkin a cellule B in risposta completa, precedentemente trattati con Rituximab. In particolare l'evidenza di una adeguata risposta umorale confermerebbe la pratica clinica consigliata attualmente di vaccinare questi pazienti con il vaccino antiinfluenzale.

Viceversa il riscontro di una anergia, relativa od assoluta, porrebbe le basi per indicare la necessità di effettuare profilassi antiinfluenzale alternativa, ad esempio con antivirali commercialmente disponibili.

Programmazione 2009-2001

Impatto assistenziale certo o potenziale

Impatto assistenziale trasferibile mediante indagini immunologiche routinarie, ed applicazione ai pazienti stessi in studio in annate successive. Trasferimento del modello di follow-up sul territorio.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

E' stato completato l'arruolamento di 30 soggetti, e di un gruppo di volontari sani, come controllo:

- Gruppo 1: N° 30 pazienti con Linfoma Non Hodgkin a cellule B CD20+, precedentemente trattati con Rituximab, in "Risposta Completa" al trattamento, e che abbiano interrotto il trattamento da almeno 6 mesi..

- Gruppo 2: N° 30 controlli sani, in indicazione a ricevere il vaccino antinfluenzale.

Tutti i pazienti sono stati vaccinati contro il virus influenzale (vaccino trivalente con virus inattivato), tra il mese di ottobre 2008 e la fine di novembre 2008.

Verranno analizzate le risposte anticorpali ed il titolo anticorpale contro i virus influenzali A e B e contro antigeni irrilevanti ed al tempo 1 per la valutazione del titolo anticorpale contro gli antigeni vaccinali e contro antigeni irrilevanti (non oggetto di vaccinazione). I pazienti verranno pure sorvegliati nel periodo epidemico, ovvero sino ad Aprile 2009, per valutare la presenza di sintomi riferibili ad infezione influenzale, nonché eventuali reazioni avverse imputabili al vaccino e verranno gestiti in base alle norme di buona pratica clinica

Inoltre si procederà ad un'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie e delle Ig sottoclassi ed altri parametri clinici per identificare la tipologia di pazienti con scarsa risposta a vaccinazione influenzale.

Nella stagione autunnale 2009 e 2010 saranno ripetute le valutazioni per gli stessi pazienti, verificando l'attendibilità nel tempo per gli stessi pazienti.

Track record

De Maria A.-Fogli M.-Mazza S.-Basso M.-Picciotto A.-Costa P.-Congia S.-Mingari MC.-Moretta L.

Increased natural cytotoxicity receptor expression and relevant IL-10 production in NK cells from chronically infected viremic HCV patients.

Eur. J. Immunol. 37(2):445/455, 2007

Rutjens E.-Mazza S.-Biassoni R.-Koopman G.-Radic L.-Fogli M.-Costa P.-Mingari MC.-Moretta L.-Heeney J.-De Maria A. Differential NKp30 Inducibility in Chimpanzee NK Cells and Conserved NK Cell Phenotype and Function in Long-Term HIV-1-Infected Animals.

J. Immunol. 178(3):1702/1712, 2007

De Maria A.-Moretta L.

NK cell function in HIV-1 infection.

Curr. HIV Res. 6(5):433/440, 2008

Pembrey L.-Newell ML.-Tovo PA.-European Paediatric Hepatitis C Virus Network-De Maria A.

Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women.

Pediatr. Infect. Dis. J. 27(9):800/807, 2008

Costa P.-Sivori S.-Bozzano F.-Martini I.-Moretta A.-Moretta L.-De Maria A

IFN- α -mediated increase in cytolytic activity of maturing NK cell upon exposure to HSV-infected myelomonocytes.

Eur. J. Immunol. 39(1):147/158, 2009