



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

*Modulo richiesta assegno*

<b>TUTOR</b>	<b>Marcello Lanari</b>		
<b>PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR</b>			
Punteggio VRA	1		

<b>Commissione proposta</b> 3 commissari + 1 supplente	Prof. Marcello Lanari
	Dr. ssa Arianna Giannetti
	Dr.ssa Emanuela Di Palmo
	SUPPL: Dr. Luca Bertelli



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

<b>TITOLO DEL PROGETTO</b>		
<b>Registro dell'utilizzo dell'Immunoterapia Allergene Specifica in Italia nei pazienti con allergia respiratoria (Studio Multicentrico)</b>		
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE		
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico- interventistico/multidisciplinare)</i>	Osservazionale multicentrico prospettico	
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

## **DESCRIZIONE DEL PROGETTO** (max 800 parole)

**Contesto:** L'immunoterapia allergene-specifica (Allergen-Specific ImmunoTherapy, AIT) consiste nella somministrazione per via sublinguale (SLIT) o sottocutanea (SCIT) di estratti allergenici al fine di reindirizzare la risposta del sistema immunitario, ottenendo una riduzione della reazione all'allergene stesso durante l'esposizione naturale (1, 2). Infatti, l'AIT agisce su diversi aspetti della risposta immunitaria: a) riduce l'attivazione mastocitaria IgE-mediata; b) induce l'attivazione delle cellule Treg; c) induce la produzione di anticorpi IgG4 allergene-specifici che bloccano l'attivazione IgE mediata della cascata infiammatoria (3, 4). La sua efficacia in generale, nell'oculorinite allergica e nell'asma allergica, è confermata da numerosi studi clinici randomizzati e controllati contro placebo, come attestato da numerose meta-analisi e revisioni degli studi clinici (5, 6). L'efficacia clinica, intesa come riduzione dei sintomi e del consumo di farmaci sintomatici, è sovrapponibile per le somministrazioni SCIT e SLIT (7). Inoltre, l'AIT ha un effetto preventivo sull'evoluzione da rinite ad asma (cosiddetta marcia allergica) specialmente in età pediatrica ed adolescenziale (8, 9). Anche la sicurezza è attualmente ben comprovata, nonostante la via sublinguale sembra superiore a quella sottocutanea (10-12). I maggiori problemi con questo tipo di terapia sorgono quando deve essere dimostrata non l'efficacia come "class effect" ma per il singolo prodotto, che deve essere certificato da almeno uno studio controllato e randomizzato (13). Ciò ha sollevato recentemente a livello nazionale Italiano, ma anche a livello mondiale la necessità di revisionare e regolamentare tutti quelli che fino ad oggi erano commercializzati come Named Patient Product (NPP) (14, 15). Poiché gli studi randomizzati e controllati sono molto dispendiosi e di lunga durata (di solito 1-2 anni), con frequenti controlli clinici programmati, sta diventando molto attraente l'idea di utilizzare i "real-life data" per validare l'efficacia e la sicurezza degli estratti allergenici in questo specifico campo. .

- (1) **OBIETTIVI:** Questo osservatorio si propone di raccogliere in maniera quanto più possibile estesa la casistica italiana dei pazienti che ricevono AIT per allergopatie respiratorie (oculorinite e/o asma) in un contesto di real-life, mediante l'organizzazione di una rete di collaborazione tra centri con specifico interesse e competenza in materia. Seguendo questo obiettivo, la rete informatica del Registro si prefigge di stabilire un grande database di pazienti trattati, con la possibilità quindi di disporre di dati italiani su questo gruppo di pazienti, valutati da centri con specifica esperienza in materia, e quindi in grado di prescrivere AIT secondo linee guida, e di monitorare l'evoluzione nel tempo della malattia in relazione all'intervento terapeutico. Considerando che gli studi in real-life cominciano ad essere considerati come possibili surrogati dei più rigorosi trials randomizzati controllati in doppio cieco e contro placebo per valutare l'efficacia di un intervento terapeutico, la disponibilità di un registro consentirebbe anche di avere a disposizione dati robusti per valutare le vie di somministrazione ed i prodotti commerciali.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

- (2) **METODOLOGIA:** Si propone la istituzione di un “network”/registro osservazionale multicentrico prospettico su pazienti affetti da congiuntivite, rinite, e/o asma allergico eleggibili a immunoterapia allergene specifica secondo linee Guida EAACI (European Allergy and Asthma Immunology) (16) e monitoraggio dell’ utilizzo dell’immunoterapia in Italia nei centri selezionati. Lo studio propone attualmente il coinvolgimento di centri pneumologici o allergologici selezionati in base a criteri oggettivi di qualità e competenza , estendibile a nuovi centri che ne chiederanno la partecipazione. **CRITERI DI ELEGGIBILITA’** Sono eleggibili tutti i pazienti che 1) siano di età superiore a 1 anno 2) con diagnosi di rinite, congiuntivite e/o asma allergico secondo linee guida EAACI 2019 (16) 3) sensibilizzazione allergica accertata tramite test in vivo (prick test con allergeni standardizzati) e in vitro (dosaggio IgE specifiche per allergene nativo e IgE specifiche per allergene molecolare per valutare eventuale cross reattività). **CRITERI DI ESCLUSIONE:** Non sono previsti criteri di esclusione, per permettere una visione real-life delle caratteristiche di questi pazienti eleggibili o trattati con immunoterapia allergene specifica
- (3) **RISULTATI/IMPATTO ATTESI:** Le informazioni oggetto di studio verranno raccolte per una durata di 10 anni per ogni paziente. Complessivamente si prevede che, al termine del secondo anno di reclutamento, il registro includerà circa 1800 pazienti attualmente già in terapia e circa 3000 nuovi pazienti naïve in tutti i centri coinvolti. Saranno condotte analisi statistiche periodiche dal data manager centrale dello studio. L’obiettivo principale di tali analisi sarà la descrizione dell’andamento dell’arruolamento nei vari centri, la valutazione della completezza delle informazioni raccolte e il controllo di qualità. Saranno calcolati i seguenti indicatori di completezza del registro per ogni centro: numero di pazienti reclutati, percentuale di pazienti reclutati rispetto al target atteso; percentuale di dati mancanti per variabile. Saranno inoltre condotte analisi descrittive per illustrare la distribuzione delle caratteristiche principali dei pazienti per centro (sesso, età, comorbidità, profilo di sensibilizzazione allergenica, severità della malattia, outcomes, terapie in corso, etc.); Le variabili quantitative verranno espresse come media e deviazione standard (o mediana e distanza interquartile se distribuite in modo asimmetrico), le variabili qualitative come frequenze assolute e percentuali. Si effettuerà il calcolo della potenza o precisione conseguita sulla base della numerosità campionaria esistente. La normalità delle variabili continue sarà valutata con il Kolmogorov–Smirnov test. Le differenze tra i gruppi tra variabili qualitative verranno analizzate tramite test di chi quadrato o test esatto di Fisher in base alla loro distribuzione. Le differenze tra i gruppi tra variabili quantitative verranno analizzate tramite test t di Student o Mann-Whitney in base alla loro distribuzione. La correlazione tra variabili continue avverrà invece tramite la correlazione di Spearman. Verrà considerato significativo un p-value a due code con valori inferiori a 0.05. Analisi di regressione lineare multivariate o univariate verranno effettuate tra le variabili basandosi sul 95% come intervallo di confidenza. Una volta l’anno sarà inoltre effettuata una revisione medica dei dati. Queste analisi consentiranno di identificare eventuali interventi correttivi atti a migliorare la quantità e qualità delle informazioni raccolte tra quelle previste nella CRF, che saranno comunicati al Responsabile del singolo centro. I risultati delle analisi saranno pubblicati in forma anonima (dati aggregati) in un report annuale, che sarà messo a disposizione dei Responsabili dei centri e degli investigatori coinvolti nel progetto.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

I risultati delle analisi effettuate aggregati in forma anonima saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche.

- (4) **ATTIVITÀ FORMATIVA:** Il candidato potrà partecipare agli aggiornamenti clinico-laboratoristici organizzati dalla UO Pediatria Ambulatorio Allergologia Pediatrica di Bologna, dove svolgerà la sua attività, aggiornamenti SIAIP (Società di Allergologia e Immunologia Pediatrica)
- (5) **ATTIVITÀ DI RICERCA DELL'ASSEGNISTA:** L'assegnista svolgerà in prima persona il progetto di ricerca, compilando le schede di raccolta dati.

**DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA**

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

Punti

L'assegnista sarà incaricato del supporto nella gestione dei pazienti pediatrici con malattia di Gaucher e wild type per il gene GBA1.

- (1) **COMPETENZE RICHIESTE:** laurea in medicina e chirurgia, specializzazione in Pediatria, esperienza nella gestione clinica di pazienti pediatrici con rinocongiuntivite allergica/asma
- (2) **SCANSIONE TEMPORALE DELLA FORMAZIONE:** partecipazione ai corsi di aggiornamento programmati dalla UO Pediatria / Ambulatorio di Allergologia Pediatrica dell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, SIAIP durante tutta la durata dell'assegno
- (3) **SCANSIONE TEMPORALE DELL'ATTIVITÀ:** raccolta e ricezione dei dati durante tutta la durata dell'assegno di ricerca.. Scrittura del lavoro scientifico riferito al lavoro durante il Q3 dell'assegno
- (4) **OBIETTIVI PRIMARI E SECONDARI:** L'obiettivo del progetto è raccogliere in maniera quanto più possibile estesa la casistica italiana dei pazienti che ricevono AIT per allergopatie respiratorie (oculorinite e/o asma) in un contesto di real-life e di monitorare l'evoluzione nel tempo della malattia in relazione all' intervento terapeutico

*Scheda attività assistenziale (se prevista)*

**ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA (max 18 ore settimanali)**

Supporto ai medici strutturati nell'assistenza dei pazienti pediatrici con malattie allergiche respiratorie

**AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L' ATTIVITÀ**

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, UO Pediatria Lanari, Ambulatorio Allergologia Pediatrica



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102(4 Pt 1):558-562
- 2) Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014; 7(1):6
- 3) Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(6):1485-1498
- 4) Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev.* 2017; 278(1):219-236
- 5) Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, Halken S, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018; 73(4):765-798
- 6) Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, Muraro A et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017; 72(12):1825-1848
- 7) Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(2):339-349
- 8) Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(2):529-538
- 9) Comberiat P, Marseglia GL, Barberi S, Passalacqua G, Peroni DG. Allergen-Specific Immunotherapy for Respiratory Allergy in Children: Unmet Needs and Future Goals. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(4):946-950
- 10) Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70(8):897-909
- 11) Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A, Canonica GW. Local Side Effects of Sublingual and Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(1):13-21
- 12) Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2020; 75(5):1107-1120 Versione Finale 27.08.2024
- 13) Bachert C, Larché M, Bonini S, Canonica GW, Kündig T, Larenas-Linnemann D, Ledford D, Neffen H, Pawankar R, Passalacqua G. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. *World Allergy Organ J.* 2015; 8(1):29.
- 14) Bonini S. Regulatory aspects of allergen-specific immunotherapy: europe sets the scene for a global approach. *World Allergy Organ J.* 2012; 5(10):120-123
- 15) Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, Timon M, Slater JE, Rabin RL, Bridgewater J et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy.* 2018; 73(1):64-76
- 16) Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74(5):855-873



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

La malattia di Gaucher (GD) è una malattia lisosomiale ereditaria, autosomica recessiva, dovuta alla mutazione del gene GBA1, che codifica per l'enzima glucocerebrosidasi. Questo enzima è responsabile della degradazione del glucocerebroside, uno sfingolipide che, in caso di insufficienza enzimatica, si accumula nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale (in particolare nel fegato, nella milza e nel midollo osseo), causando danni. Nei bambini, può manifestarsi con sintomi quali splenomegalia, epatomegalia, dolori ossei e disturbi neurologici. Esistono diverse forme, tra cui la tipo 1, la più frequente malattia lisosomiale con un'incidenza europea stimata di circa 1: 50.000 nuovi, con coinvolgimento solo viscerale senza danni neurologici, e la tipo 2 e 3, che presentano manifestazioni neurologiche progressive. L'obiettivo primario del progetto è valutare l'applicabilità dell'algoritmo diagnostico proposto nel 2014, volto alla diagnosi precoce della malattia di Gaucher nei pazienti pediatrici [Di Rocco M, Andria G, Deodato F, Giona F, Micalizzi C, Pession A. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Nov;61(11):1905-9. doi: 10.1002/pbc.25165. Epub 2014 Aug 17. PMID: 25131373 ]. In secondo luogo il progetto si propone di caratterizzare dal punto di vista clinico, biochimico e strumentale la storia naturale a breve e lungo termine di pazienti affetti da malattia di Gaucher e di una seconda coorte di pazienti, deficitari per l'enzima glucocerebrosidasi ma wild-type per il gene GBA1. Altri obiettivi sono identificare biomarcatori e fattori di rischio predittivi della malattia di Gaucher in età pediatrica ed esplorare le implicazioni cliniche e terapeutiche della diagnosi precoce. L'applicazione dell'algoritmo sopramenzionato potrebbe accelerare il riconoscimento della malattia di Gaucher nell'età pediatrica, migliorando l'accesso a trattamenti tempestivi. Tale avanzamento impatterebbe favorevolmente nella personalizzazione dei trattamenti: una diagnosi precoce e precisa consentirebbe infatti di iniziare terapie farmacologiche mirate (come la terapia enzimatica sostitutiva o la terapia di riduzione del substrato) prima che si verificano danni irreversibili. Inoltre, lo studio si propone di produrre dati clinici su una popolazione di pazienti con GD e wild-type per il gene GBA1 anche con la finalità di migliorare la gestione degli individui wild-type per il gene, con un'attività enzimatica deficitaria apparentemente in assenza di segni o sintomi di malattia. In aggiunta, i risultati dello studio potrebbero fornire nuove informazioni sulla prevalenza della malattia nei bambini, nonché sui biomarcatori predittivi di GD. Questo progetto contribuirà significativamente alla comprensione della malattia di Gaucher in età pediatrica e all'implementazione di algoritmi diagnostici che potrebbero cambiare di molto la prognosi di questi pazienti. Il supporto da parte di un'assegnista di ricerca permetterà di portare avanti una ricerca innovativa che ha il potenziale per migliorare la qualità della vita dei pazienti pediatrici affetti da questa rara patologia.

Gaucher disease (GD) is an inherited lysosomal disorder, autosomal recessive, caused by mutation in the GBA1 gene, encoding the enzyme glucocerebrosidase. This enzyme is responsible for the degradation of glucocerebroside, a sphingolipid that, in the event of enzyme failure, accumulates in the cells of the reticuloendothelial system (particularly in the

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SEDE AMMINISTRATIVA C/O AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA – POLICLINICO S. ORSOLA–MALPIGHI  
VIAMASSARENTI 9, PADIGLIONE 11- 40138 BOLOGNA - ITALIA – [dimec.dipartimento@pec.unibo.it](mailto:dimec.dipartimento@pec.unibo.it)





## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

liver, spleen and bone marrow), causing damage. In children, it can manifest itself with symptoms such as splenomegaly, hepatomegaly, bone pain, and neurological disorders. There are several forms, including type 1, the most frequent lysosomal disease with an estimated European incidence of about 1:50,000 new ones, with only visceral involvement without neurological damage, and types 2 and 3, which present progressive neurological manifestations. The primary objective of the project is to evaluate the applicability of the diagnostic algorithm proposed in 2014, aimed at the early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients [Di Rocco M, Andria G, Deodato F, Giona F, Micalizzi C, Pession A. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Nov; 61(11):1905-9. doi: 10.1002/pbc.25165. Epub 2014 Aug 17. PMID: 25131373 ]. Secondly, the project aims to characterize from a clinical, biochemical and instrumental point of view the short and long-term natural history of patients with Gaucher disease and of a second cohort of patients, deficient in the enzyme glucocerebrosidase but wild-type in the GBA1 gene. Other objectives are to identify biomarkers and risk factors predictive of Gaucher disease in children and to explore the clinical and therapeutic implications of early diagnosis. The application of the aforementioned algorithm could accelerate the recognition of Gaucher disease in children, improving access to timely treatments. This advancement would have a favorable impact on the personalization of treatments: an early and precise diagnosis would in fact allow targeted drug therapies (such as enzyme replacement therapy or substrate reduction therapy) to be started before irreversible damage occurs. In addition, the study aims to produce clinical data on a population of patients with GD and wild-type for the GBA1 gene also with the aim of improving the management of wild-type individuals for the gene, with deficient enzyme activity apparently in the absence of signs or symptoms of disease. In addition, the results of the study could provide new insights into the prevalence of the disease in children, as well as predictive biomarkers of GD. This project will significantly contribute to the understanding of Gaucher disease in children and to the implementation of diagnostic algorithms that could greatly change the prognosis of these patients. The support of a research fellow will allow us to carry out innovative research that has the potential to improve the quality of life of pediatric patients suffering from this rare disease.