

## Progetti innovativi per le malattie rare

### **Espressione di checkpoint immunitari su cellule CD4, CD8 e NK nel sangue periferico, lavaggio broncoalveolare e linfonodi in pazienti affetti da sarcoidosi**

Miriana d'Alessandro<sup>1</sup>, Laura Bergantini<sup>1</sup>, Fabrizio Mezzasalma<sup>2</sup>, Edoardo Conticini<sup>3</sup>, Dalila Cavallaro<sup>1</sup>, Sara Gangi<sup>1</sup>, Stefano Cattelan<sup>1</sup>, Paolo Cameli<sup>1</sup>, Elena Bargagli<sup>1</sup>

1 Unità di Malattie Respiratorie e Trapianti Polmonari, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria di Siena, Siena, Italia

2 Unità di Broncoscopia Diagnostica e Interventistica, Reparto Cardiotoracico e Vascolare, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, AOUS, Siena, Italia

3 Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria di Siena, Siena, Italia

#### **Abstract**

La sarcoidosi presenta granulomi non necrotizzanti costituiti principalmente da linfociti CD4 attivati. L'attivazione dei linfociti T è regolata dalle molecole del checkpoint immunitario (IC). Il presente studio mirava a confrontare l'espressione di IC su cellule CD4, CD8 e NK da campioni di linfonodi periferici, alveolari e drenanti (LLN) di pazienti affetti da sarcoidosi. Qui ci concentriamo sulle seguenti proteine: morte cellulare programmata 1 (PD-1) e antigene citotossico dei linfociti T 4 (CTLA-4) come regolatori negativi delle cellule T attivate e l'immunoglobulina delle cellule T e il dominio ITIM (TIGIT) come la prossima generazione di molecole IC che regolano anche in modo soppressivo le risposte immunitarie dei linfociti T attraverso i loro segnali unici.

L'analisi della citometria a flusso è stata eseguita per rilevare le molecole di IC ed è stato costruito un modello di albero decisionale di regressione per studiare i potenziali classificatori binari per la diagnosi della sarcoidosi e per la distribuzione di IC in campioni di sangue periferico, lavaggio broncoalveolare e LLN.

CD4+PD1+ e CD8+PD1+ più elevati erano in BAL rispetto a LLN ( $p=0,0159$  e  $p=0,0439$ , rispettivamente). CD4+TIGIT+ più elevati in BAL rispetto a PBMC ( $p=0,0239$ ), mentre CD8+TIGIT+ più elevati in PBMC rispetto a BAL ( $p=0,0386$ ). CD56+TIGIT+ più elevati in LLN rispetto a PBMC ( $p=0,0126$ ). Il modello dell'albero decisionale ha mostrato le migliori cellule di clustering di PBMC, BAL e LLN: cellule CD56, CD4/CD8 e CD4+TIGIT+. Considerando pazienti e controlli: il miglior sottogruppo era CD4+CTLA-4+.

L'elevata espressione di PD1 e TIGIT sui linfociti T in BAL, così come CTLA-4 e TIGIT sui linfociti T in LLN, suggeriscono che l'inibizione di queste molecole potrebbe essere una strategia terapeutica per evitare lo sviluppo di infiammazione cronica e danno tissutale in pazienti con sarcoidosi.