PROGETTI FINANZIATI 2022

Valutazione dell'efficacia, della sicurezza e della prevenzione della resistenza acquisita di un regime standardizzato di 5 mesi per il trattamento della tubercolosi multidroga-resistente in Niger (studio AES)

La tubercolosi multiresistente o resistente a rifampicina (TB- MR/RR) rappresenta un problema di sanità pubblica globale.
Secondo le ultime linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2022 il regime di scelta per il trattamento è il BPaL(M), per una durata complessiva di 6 mesi. Tale regime ha mostrato, a fronte di un tasso di successo di 89-91%, un numero elevato di effetti indesiderati gravi, legati in modo particolare all'utilizzo di linezolid e di difficile gestione soprattutto in contesti a basse risorse.
L'ipotesi dello studio è che il rischio di effetti collaterali gravi sia più elevato nei pazienti trattati con il regime BPaL(M) rispetto ad un regime alternativo che non preveda l'uso di linezolid, che verrà sostituito da quattro dosi di amikacina.

Indagine sul ruolo dell'infezione da *Fusobacterium* nello sviluppo dell'endometriosi (ENDS)

L'endometriosi è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza delle ghiandole endometriali e dello stroma all'esterno della cavita uterina.
Colpisce principalmente le donne in età fertile e rappresenta un problema clinico rilevante in quanto provoca dolore e infertilita.
Alcune infezioni croniche hanno dimostrato di causare o contribuire fortemente allo sviluppo di malattie non trasmissibili (NCD), a causa dell'infiammazione a lungo termine che altera lo stato del sistema immunitario, ostacolando la risposta ad altri stimoli (ad esempio agenti oncogeni) e contribuendo alla proliferazione cellulare. Svelare l'origine infettiva di alcune malattie non trasmissibili ha avuto un forte impatto sulla loro gestione clinica, poiché la vaccinazione o il trattamento antimicrobico si sono rivelati efficaci nella prevenzione o nel trattamento.
Un recente studio di Muraoka e colleghi suggerisce che *Fusobacterium spp* (e in particolare *F. nucleatum*) potrebbe stimolare la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti stromali, inducendo l'endometriosi. Tale studio comprendeva analisi funzionali in vitro, un modello murino e l'analisi sui tessuti raccolti da donne con e senza endometriosi. In breve, il modello in vitro ha dimostrato che le citochine rilasciate durante l'infiammazione cronica, come il fattore di crescita trasformante β (TGF- β), sono coinvolte nell'attivazione del transgelin (TAGLN) nell'endometrio. Quest'ultimo promuove la proliferazione e la migrazione dei fibrobasti ed e stato trovato significativamente più abbondante nei tessuti endometriali ed endometriosici delle donne con endometriosi rispetto a quelle senza. I ricercatori hanno ipotizzato che uno stimolo infettivo potesse essere la causa dell'abbondanza di TGF-β nell'endometrio e hanno scoperto che il *Fusobacterium* era significativamente piu diffuso nei campioni endometriali ed endometriosici (rispettivamente 64,3% e 52,4%)

di donne con rispetto a quelle senza (7,1%) endometriosi (n = 79 e 76, rispettivamente; p<0,01). Inoltre, il *Fusobacterium* e stato rilevato significativamente più frequentemente nei tamponi vaginali di donne con endometriosi rispetto a quelle senza endometriosi (p=0,023), sebbene gli autori non abbiano riportato la concordanza tra la positività del tessuto endometriale e quella del tampone vaginale, ne abbiano stimato l'accuratezza del tampone per la presenza di *Fusobacterium* nell'endometrio.
Infine, i topi che hanno ricevuto tessuto endometriale da topi il cui utero era stato infettato sperimentalmente con *Fusobacterium* hanno sviluppato endometriosi, mentre l'inoculazione di tessuto endometriale da topi *Fusobacterium*-negativi non ha indotto endometriosi nei topi riceventi. Inoltre, il trattamento antibiotico ha dimostrato di ridurre sia lo sviluppo di nuove lesioni endometriosiche, sia l'estensione dei focolai endometriosici già stabiliti.
In conclusione, lo studio di Muraoka et al suggerisce che l'infezione da *Fusobacterium* potrebbe essere la causa eziologica, o uno dei principali fattori che contribuiscono all'endometriosi. La conferma di questi risultati potrebbe avere un impatto rilevante sulla gestione clinica delle donne con questa condizione.
La diagnosi di infezione da *Fusobacterium* si basa solitamente sulla coltura del sangue o dei tessuti. Tuttavia, questo batterio e difficile da coltivare, con una crescita lenta in condizioni anaerobiche rigorose; inoltre sono possibili falsi positivi dovuti a precedenti trattamenti antibiotici. L'esame mediante PCR ha una sensibilità maggiore, in particolare in caso di bassa carica batterica, quindi e preferibile, se non vi sono vincoli di costo. Lo scopo di questo studio e quello di aggiungere prove alle recenti scoperte di Muraoka, al fine di comprendere il ruolo dell'infezione da *Fusobacterium* nella patogenesi dell'endometriosi.

Controllo della *Strongyloides stercoralis* in Rwanda (SCAN2)

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di implementare attività di controllo per l'infezione da *Strongyloides stercoralis* nelle aree endemiche. L'integrazione con i programmi di controllo in corso per altre malattie tropicali trascurate è incoraggiata, ma potrebbe non essere immediata, perché i test diagnostici che possono essere impiegati sul campo per determinare la prevalenza dell'infezione da *S. stercoralis* possono essere macchinosi e richiedono buone competenze parassitologiche per differenziare le larve di diversi parassiti. Test diagnostici più semplici e rapidi sarebbero di aiuto, ma devono essere valutati adeguatamente in termini di accuratezza, considerando la mancanza di un gold standard diagnostico per *S. stercoralis*.
Il Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia (DITM) dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona, Italia, collabora con l'Università del Rwanda, Kigali, Ruanda, per un progetto (*Strongyloides stercoralis* mapping in Rwanda, "SCAN") volto a valutare la fattibilità dell'integrazione delle attività di controllo della strongiloidiasi con i programmi di controllo in corso per gli altri elminti trasmessi dal suolo. Nel contesto dello SCAN, verranno raccolti campioni fecali per la coltura su piastra di agar (APC) e Baermann, entrambi raccomandati per i programmi

di controllo della strongiloidiasi; inoltre, verranno raccolti campioni di sangue per eseguire un nuovo test immunocromatografico rapido (ICT) per *S. stercoralis*. Al protocollo esistente potrebbero essere aggiunte informazioni preziose, senza ulteriori raccolte di campioni, per un'analisi più completa della strongiloidiasi nei due distretti di studio.
Lo studio ha due componenti principali: 1) attività di ricerca, con l'inclusione della PCR nella valutazione dell'accuratezza diagnostica dei test utilizzati nello SCAN; 2) capacity building, con l'implementazione della PCR in tempo reale per *S. stercoralis* in Ruanda. L'obiettivo è aggiungere la PCR in tempo reale ai test fecali già inclusi, per avere una valutazione più robusta dell'accuratezza dei test utilizzati (con particolare interesse per il nuovo ICT), con l'applicazione dell'analisi Bayesiana delle classi latenti; la PCR per *S. stercoralis* sarà effettuata per la prima volta presso il Laboratorio Nazionale del Ruanda, sotto la supervisione del DITM, quindi un ulteriore valore dello studio consisterà nello sviluppo delle capacità.

A SEGUIRE I RENDICONTI DEI PROGETTI SUCCITATI.