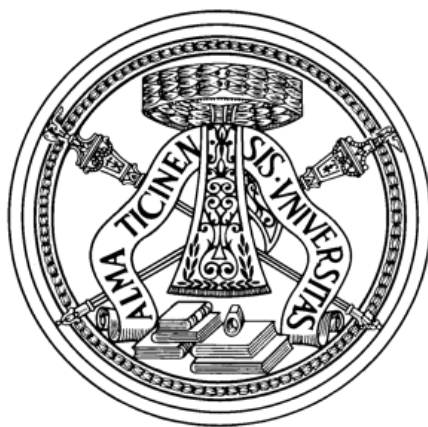


UNIVERSITY OF PAVIA
DEPARTMENT OF MOLECULAR MEDICINE

PhD course in Translational Medicine

XXXVII cycle



Evaluation of the vascular barrier in eosinophilic esophagitis

Supervisor:
Professor Antonio Di Sabatino
Co-supervisor:
Professor Marco Vincenzo Lenti

PhD thesis by
Doctor Carlo Maria Rossi

Academic year 2023/2024

Abstract

Background: L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia cronica immunomediata, nella maggioranza dei casi caratterizzata da un'inflammatione di tipo 2 ed associata a un elevato burden di malattia. Nonostante il crescente interesse nella patogenesi dell'EoE, le sue cause rimangono ancora poco comprese. La barriera esofagea è stata studiata principalmente dal lato epiteliale, ma la disfunzione della barriera vascolare mucosale ha recentemente acquisito attenzione, essendo implicata in vari disturbi gastrointestinali a mediazione immunitaria. Lo scopo dello studio è stato caratterizzare la barriera vascolare esofagea (EVB) in pazienti con EoE, utilizzando plasmalemma vesicle-1 (PV-1), un indicatore di integrità della barriera vascolare.

Metodi: Abbiamo eseguito la endomicroscopia laser confocale con sonda (pCLE) su due pazienti con EoE e due con esofagite da reflusso. Un paziente con EoE è stato successivamente monitorato dopo trattamento con dupilumab, anticorpo monoclonale che inibisce l'interleuchina (IL)-4 e IL-13. Inoltre, abbiamo eseguito un'analisi di immunoistochimica e analisi di trascritti con qPCR per valutare i livelli di PV-1 in biopsie esofagee di 15 pazienti con EoE, 15 pazienti con esofagite da reflusso e 15 soggetti sani, per comparare i risultati e identificare differenze significative.

Resulti: La pCLE ha mostrato un aumento della permeabilità dell'EVB esclusivamente nei pazienti con EoE (n=2), senza alterazioni in quelli con esofagite da reflusso. L'anomalia della barriera vascolare esofagea è stata ripristinata nel paziente trattato con dupilumab, suggerendo un effetto terapeutico diretto. I livelli in immunostaining per PV-1 erano significativamente più alti nei pazienti con EoE e quelli per il trascritto per PV-1 nei pazienti con esofagite attiva, rispetto ai controlli sani e ai pazienti con esofagite da reflusso ($p < 0.01$). Inoltre, la valutazione istologica ha rivelato una correlazione positiva tra i livelli di PV-1 (in immunoistochimica e qPCR) e il numero di eosinofili infiltranti nelle biopsie esofagee ($r = 0.66$ e 0.79 , rispettivamente, entrambi con $p < 0.01$), indicando una possibile connessione tra la compromissione della barriera e l'infiltrazione eosinofila.

Conclusioni: La EVB risulta compromessa nei pazienti con EoE attiva, un fenomeno che potrebbe avere implicazioni sia diagnostiche che terapeutiche. L'analisi della permeabilità vascolare mediante pCLE potrebbe rappresentare un utile marcatore diagnostico *in vivo*, particolarmente in quei casi di EoE privi di evidenti alterazioni endoscopiche, anticipando la diagnosi istologica e facilitando il prelievo di biopsie mirate. Inoltre, la disfunzione dell'EVB potrebbe spiegare il meccanismo di traslocazione anomala di popolazioni cellulari (cellule Th2 ed eosinofili). La disfunzione della barriera vascolare potrebbe essere un bersaglio terapeutico promettente per il trattamento dell'EoE, mirando a modulare la permeabilità vascolare e ridurre la risposta infiammatori.