



OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO MANGIAGALLI E REGINA ELENA
FONDAZIONE IRCCS DI NATURA PUBBLICA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

UOC di Allergologia e Immunologia Clinica
&
Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Autoimmuni Sistemiche



Direttore: Prof. Raffaella Scorza

Progetto di ricerca: Individuazione dei geni rilevanti per la patogenesi del LES mediante test TDT (transmission disequilibrium test) nelle famiglie di pazienti affetti da LES

Premesse:

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è, tra le varie malattie autoimmuni, quella che ha una maggiore componente genetica. Gli studi condotti nei ceppi di topo che sviluppano una malattia molto simile a quella umana hanno dimostrato che i geni coinvolti nella suscettibilità al LES sono molti e posti su cromosomi diversi. Un'altra informazione importante è che, perché si sviluppi la malattia, non è necessario che siano contemporaneamente presenti tutti i geni del LES: ceppi di topi diversi possono avere geni di suscettibilità diversi, con manifestazioni differenti di malattia. Nell'uomo gli studi effettuati per identificare i geni coinvolti nella suscettibilità/patogenesi del LES, condotti su gruppi di pazienti non imparentati, non sono in grado di dare una risposta definitiva sul ruolo dei diversi polimorfismi genici che di volta in volta sono stati associati alla malattia. Il limite di tali ricerche dipende proprio dalla molteplicità dei geni coinvolti nel LES e dalla grande variabilità clinica della malattia. E' pertanto frequente che le associazioni dimostrate in un gruppo di pazienti non siano poi confermate negli studi condotti su gruppi di pazienti diversi. La sola soluzione possibile è quella di studiare, nelle famiglie dei pazienti con LES, la trasmissione dei geni individuati negli studi di popolazione, anche se in questi ultimi i risultati sono stati discordanti.

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo lavoro è quello di raccogliere il DNA dei membri di famiglie "nucleari" (cioè genitori e figli) di pazienti affetti da LES; qualora dovessero esserci più membri affetti nella famiglia allargata (ad es. zia, cugino ecc) verrà raccolto il DNA anche degli altri soggetti. In queste famiglie (non meno di 200) verrà studiata la trasmissione dei geni di interesse (cioè di quelli che si suppone siano associati al LES) mediante il Test del TDT

Che cosa è il test del TDT?

Il test TDT (transmission disequilibrium test) è un test statistico che viene eseguito su un campione numeroso di famiglie con un singolo membro affetto dalla malattia (famiglie simplex) per le quali si sia reso disponibile anche il DNA dei genitori. Permette di valutare l'eventuale associazione con la malattia di un marcatore (un polimorfismo del DNA). Le famiglie informative ai fini del test sono quelle in cui almeno uno dei due genitori del paziente è eterozigote per il marcatore che si vuole analizzare. Per ogni genitore si registra quale dei due alleli è stato trasmesso al figlio malato e quale non è stato trasmesso. Il test confronta tra loro le frequenze (calcolate sul campione totale di famiglie) degli alleli del locus marcatore trasmessi e non trasmessi ai pazienti. Ogni allele ha, in base al caso, il 50% di probabilità di essere trasmesso, ed il 50% di non essere trasmesso, per cui, per marcatori NON associati con la malattia ci si attende un rapporto trasmesso/non trasmesso di 50/50. Ogni deviazione significativa da questo rapporto indica **associazione sicura** tra il marcatore

UOC di Allergologia e Immunologia Clinica & Centro di Riferimento per le Malattie Autoimmuni Sistemiche

Via Pace, 9 – 20122 Milano, Italy - Tel/Fax: +39-02 5503 5289; e-mail : raffaella.scorza@unimi.it



OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO MANGIAGALLI E REGINA ELENA
FONDAZIONE IRCCS DI NATURA PUBBLICA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO



UOC di Allergologia e Immunologia Clinica
&
Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Autoimmuni Sistemiche

Direttore: Prof. Raffaella Scorza

analizzato e la malattia. La significatività del confronto viene valutata con un test statistico (test del chi-quadro).

Dove viene svolto il lavoro?

La raccolta dei dati clinici (v. scheda) e i prelievi verranno coordinati dalla dott. Maria Francesca Spina, specialista in Allergologia e Immunologia Clinica del gruppo della prof.ssa Scorza. La separazione e lo stoccaggio del DNA verranno effettuati dal dott. Maurizio Marchini, dalla dott. Stefania Lenna, biologi dello stesso gruppo.

La tipizzazione dei geni di interesse verrà effettuata in parte presso l'Immunologia Clinica diretta dalla Prof. Raffaella Scorza, in parte presso la Genetica medica dell'Università di Novara dal gruppo della Prof. Sandra D'Alfonso, che ha già collaborato e ha coordinato studi multicentrici sui fattori genetici del LES, in pazienti non imparentati.

Per la raccolta di un numero così rilevante di famiglie (circa 200) verranno contattati altri gruppi che in Italia si occupano di LES

Come viene finanziato il lavoro?

Il progetto avrà un costo di spese di materiale e di elaborazione che supera i 300.000,00 euro. Condizione indispensabile per far partire il progetto è la raccolta dei dati e del materiale delle famiglie dei pazienti con LES:

La raccolta dei dati clinici e la separazione e lo stoccaggio del DNA verrà effettuato tutto a carico del gruppo della Prof.ssa Scorza. Verranno poi presentati dei progetti in sede Nazionale, Regionale e Europea per lo studio dei singoli geni.

L'analisi del TDT verrà effettuata a carico del gruppo della Prof.ssa D'Alfonso

Il Gruppo Italiano LES ha deciso di partecipare ad un progetto offrendo due premi di studio dell'importo di 4000 euro l'uno - già erogati alla Dott. Maria Francesca Spina e alla Dott. Stefania Lenna - e di offrire un contributo per le spese di spostamento (a fronte dei documenti giustificativi) che si rendessero necessarie per prelevare famiglie molto grosse per un importo totale non superiore ai 2000 euro per il 2007.

Come partecipare al progetto?

I pazienti interessati, che abbiano almeno 1 genitore disponibile, sono invitati a compilare la scheda allegata e inviarla per posta o per FAX a:

Dott. Maria Francesca Spina
UO di Immunologia Clinica e Allergologia
Via Pace 9 – 20122 Milano
Tel: 02 5503 5282

UOC di Allergologia e Immunologia Clinica & Centro di Riferimento per le Malattie Autoimmuni Sistemiche

Via Pace, 9 – 20122 Milano, Italy - Tel/Fax: +39-02 5503 5289; e-mail : raffaella.scorza@unimi.it