

**FORMAZIONE:
SCADENZA BANDO 3 OTTOBRE 2010****Sostegno economico a due giovani medici italiani per partecipare al 74th Annual Scientific Meeting of the ACR, Atlanta 6-11 Novembre 2010**

L'ACR, American College of Rheumatology, è la più autorevole istituzione americana in ambito reumatologico. Il Convegno annuale è uno dei principali congressi internazionali e richiama più di 10.000 partecipanti ogni anno da tutte le parti del mondo. Grande spazio viene dedicato sia alla ricerca di base sia alle nuove acquisizioni in ambito diagnostico e terapeutico. Oltre ai Simposi Clinici e di Ricerca, tenuti da relatori di riconosciuta valenza scientifica, il Meeting ACR offre anche la possibilità di entrare in contatto con le "novità" sperimentali tramite comunicazioni orali da parte dei ricercatori, e di partecipare ad incontri a piccoli gruppi ("Meet the Professor") con professori di nota e consolidata esperienza in particolari settori della reumatologia. Alla fine dell'estate 2010 avevamo bandito un sostegno economico per permettere di partecipare al congresso a due giovani medici italiani. Nel seguito pubblichiamo il curriculum vitae dei due vincitori e la relazione che ci hanno inviato appena rientrati dal Congresso.

La dott.ssa Andreoli e il dott. Perricone - vincitori del sostegno economico per partecipare al Convegno ACR 2010 - con la Presidente del Gruppo LES Maria Teresa Tuccio e con il prof. Pierpaolo Dall'Aglio, subito dopo la premiazione avvenuta a Milano il 23/10/2010 durante l'incontro medici-pazienti nazionale.



Breve curriculum vitae dei vincitori e Relazione sul Convegno

Dott. Laura ANDREOLI, Brescia



Nata a Brescia il 2 settembre 1980, dopo la maturità scientifica ha frequentato la facoltà Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Brescia dove si è laureata nel 2005, con votazione di 110/110 e lode, discutendo una tesi sull'identificazione degli anticorpi anti-DNA mediante diverse metodiche di laboratorio nell'ambito della diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico. Ha frequentato la Scuola di Specializzazione in Reumatologia sempre presso l'Università di Brescia, conseguendo il diploma con 50/50 e lode nel marzo 2010, con tesi riguardante lo studio della fine specificità antigenica degli anticorpi anti-beta2glicoproteina I nella Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi. È attualmente Assegnista di Ricerca presso la Cattedra di Reumatologia di Brescia.

Nel corso degli anni si è occupata della diagnosi e del trattamento di pazienti con malattie reumatiche, con particolare interesse al Lupus Eritematoso Sistemico e alla Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi, partecipando anche all'ambulatorio reumatologico-ostetrico per la gestione della gravidanza nelle malate reumatiche. Ha inoltre preso parte ad alcuni trial internazionali di sperimentazione di farmaci nel lupus. Dal punto di vista laboratoristico si occupa dello studio di autoanticorpi "classici" e "sperimentali" nelle malattie autoimmuni sistemiche, con pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali ed internazionali.

Dott. Carlo PERRICONE, Roma



Nato a Roma il 19 Aprile 1984, è Medico Chirurgo in formazione specialistica in Reumatologia presso la Sapienza Università di Roma, da Marzo del 2008. Ha conseguito con Lode la Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia nel Luglio 2007 presso l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata. La sua attività scientifica, volta in particolar modo allo studio delle complicanze ostetrico-ginecologiche in corso di LES e APS con riguardo del ruolo svolto dalle cellule NK e dal sistema del complemento, è documentata da numerose pubblicazioni *in extenso* su prestigiose riviste nazionali ed internazionali di cui è autore e co-autore, e da capitoli in libri e trattati. Inoltre, ha partecipato in qualità di relatore a numerosi corsi, seminari e congressi a carattere nazionale ed internazionale, fra cui il IV EULAR course on SLE tenutosi fra il 30 Agosto ed 4 Settembre a Pisa. Da Settembre del 2008 è impegnato attivamente nella "Lupus Clinic" di Roma (<http://www.lupusclinicromasapienza.com>), afferente alla Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Sapienza Università di Roma, ambulatorio dedicato alla diagnosi ed alla terapia dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico e sindrome da anticorpi Antifosfolipidi, sotto la direzione del Prof. G. Valesini.

Relazione sulla partecipazione al 74th Annual Scientific Meeting of the ACR

Dal 6 all'11 novembre 2010 si è svolto ad Atlanta (Georgia, Stati Uniti) il 76th Meeting Annuale dell'American College of Rheumatology (ACR). Si tratta di uno dei principali congressi internazionali in ambito reumatologico che richiama più di 10.000 partecipanti ogni anno. Grande spazio viene dedicato sia alla ricerca di base nelle malattie reumatiche, sia alle nuove acquisizioni in ambito diagnostico e terapeutico. Oltre ai Simposi Clinici e di Ricerca, tenuti da relatori di riconosciuta valenza scientifica, il Meeting ACR offre anche la possibilità di entrare in contatto con le "novità" sperimentali tramite comunicazioni orali da parte dei ricercatori, e di partecipare ad incontri a piccoli gruppi ("Meet the Professor") con professori di nota e consolidata esperienza in particolari settori della reumatologia.

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è certamente una delle tematiche di maggiore interesse e, anche quest'anno, numerose sono state le sessioni scientifiche dedicate a questa malattia.

Due sono stati i Simposi Clinici dedicati al LES. Il primo ha fatto il punto sulla ricerca sulle nuove terapie nel LES e su come i dati sperimentali ottenuti in modelli animali possano essere utilizzati per la terapia nell'uomo. In particolare, può risultare sorprendente come terapie che nell'animale producono risultati incoraggianti (come i farmaci che eliminano i linfociti B, tra cui il più noto è il Rituximab, anti-CD20) non riescano poi a riprodurre tale successo negli studi clinici di sperimentazione nei pazienti. Diverse possono essere le spiegazioni di questa discrepanza: i relatori del simposio hanno in particolare sottolineato come, da un lato, il LES sia una malattia multifattoriale complessa e quindi una terapia diretta verso un singolo componente del sistema immunitario può non essere sufficiente in alcuni pazienti; dall'altro lato, differenze metodologiche tra vari protocolli di sperimentazione possono rendere conto di esiti discordanti. Ciò che è condiviso è certamente l'entusiasmo verso le nuove terapie per il LES, nella speranza di poter offrire un sempre migliore controllo della malattia, utilizzando al minimo quei farmaci che, come il cortisone, possono sulla lunga distanza portare ad effetti indesiderati (come l'osteoporosi, la cataratta, il diabete).

Il secondo Simposio Clinico ha trattato diffusamente dell'interessamento neuropsichiatrico nel LES. Si stima che almeno il 25% dei pazienti possa presentare manifestazioni neuropsichiatriche fin dall'esordio di malattia, le più comuni delle quali sono accidenti cerebrovascolari, cefalea, disfunzione cognitiva, epilessia, disturbi dell'umore, psicosi. Il problema fondamentale rimane attribuire tali eventi neuropsichiatrici alla malattia lupica che di per sé può non essere un compito semplice per il medico. È per questo motivo che la ricerca è indirizzata verso l'identificazione di nuovi marcatori biologici (es. autoanticorpi) che possano essere indicativi di malattia lupica a livello cerebrale. Anche dal punto di vista delle indagini strumentali, si stanno studiando metodiche più raffinate rispetto alla tomografia computerizzata e alla risonanza magnetica. Tutto questo per cercare di definire meglio l'origine del disturbo neuropsichiatrico, in modo tale da poter approntare un trattamento farmacologico che sia il più mirato possibile.

Le comunicazioni orali sul LES hanno spaziato dalla genetica, ai modelli animali, all'approfondimento di particolari aspetti clinici (l'interessamento renale e cardiovascolare) e, ovviamente, alle novità sul trattamento, non solo con i nuovi farmaci "biologici" ma anche su come utilizzare meglio farmaci considerati "tradizionali".

Dati molto interessanti derivano, ad esempio, da un'ampia coorte internazionale di 1593

pazienti seguiti dall'anno 2000. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è risultata essere del 97,5%, un tasso di gran lunga migliore rispetto a quello osservabile 30-40 anni fa, segno che probabilmente il LES viene diagnosticato e trattato in maniera più precoce e più efficace. Interessante notare come in questo studio, similmente ad altri precedenti, l'assunzione di idrossiclorochina (Plaquenil®) si associava positivamente alla sopravvivenza. Dunque, un farmaco "tradizionale", generalmente ben tollerato e senza particolari effetti collaterali, viene certamente rivalutato come cardine del trattamento del LES. E non solo: l'idrossiclorochina si è dimostrata anche in grado di prevenire lo sviluppo delle complicanze cardiovascolari nei neonati nati da madri con positività degli anti-SSA/Ro. A supporto di tali effetti benefici dell'idrossiclorochina, una comunicazione orale da parte di un gruppo di ricercatori francesi ha mostrato come bassi di livelli di farmaco nel sangue si associno ad una maggiore attività di malattia lupica (in questo caso erano stati analizzati pazienti con manifestazioni cutanee). Questo dato suggerisce l'importanza di una corretta e costante assunzione del farmaco da parte del paziente e di un'attenta modulazione del dosaggio da parte del medico, qualora la risposta clinica non fosse quella attesa.

Sempre dal punto di vista della terapia, un contributo stimolante è stato portato dal Prof. Andrea Doria di Padova. Sono stati presentati i risultati di uno studio sull'utilizzo di una formulazione gastroprotetta di micofenolato sodico nel trattamento della nefrite lupica, in associazione a diversi regimi di cortisone. È stato dimostrato che un dosaggio dimezzato di cortisone rispetto a quello standard risulta meglio tollerabile in termini di effetti collaterali, consentendo comunque di ottenere una remissione della nefrite. Questo è sicuramente un dato incoraggiante su un possibile miglior utilizzo del cortisone.

Altre relazioni di rilievo hanno interessato una molecola, il cui nome è C4d, come marcatore di mortalità e di severità della nefrite lupica. Di interesse in quanto avere a disposizione un marcatore che ci indichi lo stato del paziente e ci aiuti a stabilire la prognosi stessa può permettere di adottare la terapia più appropriata per ciascun paziente. Allo stesso modo diverse relazioni vertevano sulla necessità di trovare un indicatore di risposta alla terapia nella nefrite lupica, da un lato ponendo in evidenza come i criteri attuali di remissione andrebbero rivalutati, dall'altro come anche ripetere multiple biopsie renali può non sempre essere la strada da seguire.

I dati di genetica hanno dimostrato ancora una volta come il LES sia una malattia multigenica, dove diversi geni interagiscono per dare malattia. Sono state inoltre ulteriormente evidenziate le differenze genetiche fra le varie popolazioni (bianchi caucasici, africani, ispanici...) affette da LES.

Ancora una volta è stata sottolineata l'importanza di eseguire esercizio fisico come terapia preventiva delle complicanze cardiovascolari (infarti, ictus, ipertensione) così frequenti e così rilevanti nei pazienti con LES. Di concerto, i livelli di angiotensina (alti), colesterolo (alti) e Vitamina D (bassi) potrebbero contribuire allo sviluppo della malattia aterosclerotica in corso di LES. E' per tale ragione che si è andati a studiare come alcuni farmaci, in particolar modo il micofenolato mofetile (Cell Cept®) e l'idrossiclorochina, ma non l'azatioprina, possano migliorare la funzione del colesterolo HDL (quello buono, per intenderci), in donne affette da LES.

Non ultimo, si è evidenziato come alcune vaccinazioni (fra cui quella anti-influenzale) siano sicure nei pazienti con malattie autoimmuni, incluso il LES, e pertanto raccomandabili.

Ma una delle sessioni di maggiore interesse è stata certamente quella inerente i nuovi far-

maci. A qualche giorno di distanza dalla fine del Congresso, è stato annunciato che a stragrande maggioranza (13 a 2), gli esperti dell'FDA (Food and Drug Administration) Arthritis Advisory Committee, riunitisi il 16 Novembre, hanno dato parere positivo all'approvazione dell'anticorpo monoclonale belimumab per la terapia del LES. Una volta approvato in via definitiva, belimumab sarà posto in commercio con il marchio Benlysta® (per l'Europa, in particolare l'Italia, sarà necessario attendere almeno 2 anni). Il dossier depositato all'FDA comprende i risultati di due studi di fase III (BLISS 52 e BLISS 76) che hanno arruolato complessivamente un totale di 1.684 pazienti con LES, i risultati dei quali sono stati presentati dalla professoressa Merrill durante il congresso.

Belimumab è il primo di una nuova classe di farmaci definiti inibitori specifici dello stimolatore dei linfociti B o BLYS, una molecola che stimola l'attività e la produzione dei linfociti B, quelle cellule deputate alla produzione di anticorpi. Il farmaco è un anticorpo monoclonale che riconosce in modo specifico ed inibisce l'attività biologica di questa molecola, il BLYS. L'introduzione di un nuovo farmaco può dirsi rivoluzionaria nella terapia del LES, se pensiamo che da oltre 30 anni non vengono registrati nuovi farmaci nella malattia. I risultati emersi dalle due principali sperimentazioni di Fase III, BLISS-52 e BLISS-76, suggeriscono che belimumab è in grado di ridurre l'attività della malattia nel LES ed anche l'occorrenza di riacutizzazioni severe. Un farmaco relativamente sicuro i cui principali eventi avversi osservati sono stati infezioni ed eventi neuropsichiatrici.

Accanto al Belimumab, per il quale vi è grande attesa, diversi altri farmaci si stanno dimostrando efficaci, quali il Laquinimod (già usato nella terapia della sclerosi multipla), l'Abetimus Sodium (serve a tollerizzare i linfociti B, ovvero ad evitare che sviluppino una risposta autoimmune), l'Epratuzumab (anti-CD22), che è già ad una fase di studio avanzato (fase IIb), l'Ocrelizumab (anti-CD20, simile al Rituximab), l'Abatacept (CTLA4lg, farmaco già usato nella terapia dell'artrite reumatoide), ed un altro estremamente promettente, ed anch'esso già usato nella terapia dell'artrite reumatoide, il Tocilizumab (anti-IL6).

Certo è che il Congresso ACR di Atlanta ha rappresentato un'intensa ed esaltante esperienza dal punto di vista umano, formativo e di aggiornamento che ci ha consentito di approfondire le nostre conoscenze sul LES e di instaurare relazioni nazionali/internazionali in maniera proficua.

È pertanto nostro desiderio ringraziare di cuore l'Associazione Italiana LES e tutti i malati di LES per aver reso possibile tutto questo.

Dr.ssa Laura Andreoli, Brescia
Dr. Carlo Perricone, Roma

