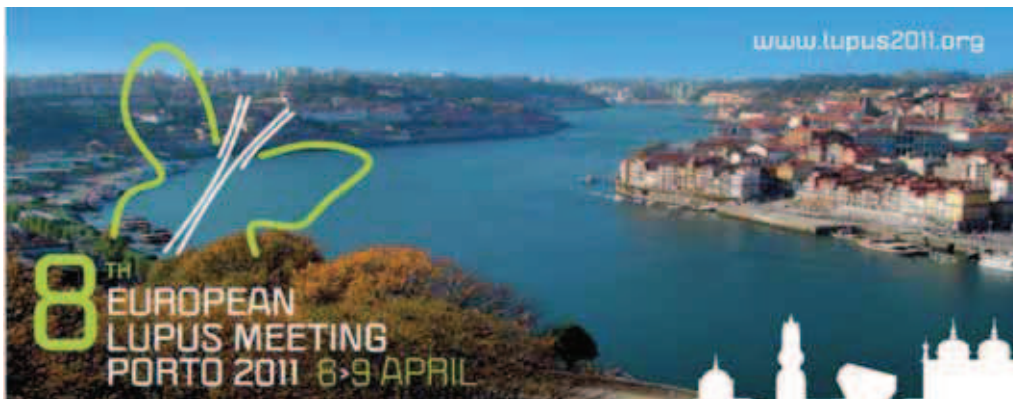


## FORMAZIONE: SCADENZA BANDO 4 DICEMBRE 2010

**Sostegno economico a giovani medici per partecipare al 8<sup>th</sup> European Lupus Meeting Porto, Portugal 6-9 Aprile 2011**



**VERBALE DELLA COMMISSIONE GIUDICATRICE DEL CONCORSO INDETTO PER FORNIRE UN SOSTEGNO ECONOMICO A DUE GIOVANI MEDICI ITALIANI PER CONSENTIRE LA LORO PARTECIPAZIONE AL 8<sup>TH</sup> EUROPEAN LUPUS MEETING PORTO, PORTUGAL 6-9 APRILE 2011  
BANDO PROMOSSO DAL GRUPPO ITALIANO LES, SCADENZA 4/12/2010**

La Commissione Giudicatrice per l'assegnazione di un supporto economico a favore di due giovani medici, bandito dal Gruppo Italiano LES, allo scopo di coprire le spese della loro partecipazione al 8<sup>th</sup> European Lupus Meeting, che si terrà a Porto, Portugal dal 6 al 9 Aprile 2011, si è riunita per via telematica.

Il bando, pubblicato sul sito internet del Gruppo Italiano LES all'indirizzo:

<http://www.lupus-italy.org/progetti-finanziamenti-da-2009/2011-LES-PORTO-bando.pdf>

prevede un budget complessivo di 4000 euro per il pagamento della quota d'iscrizione al congresso, del biglietto aereo a/r, della sistemazione alberghiera e di eventuali altre spese documentate, relative alla partecipazione al Congresso, per una somma totale non superiore a euro 2000 per ciascuno/a dei vincitori.

La Commissione giudicatrice, nominata dal Consiglio Direttivo del Gruppo Italiano LES nella riunione tenutasi a Firenze il 11/09/2010, risulta composta dai Consulenti scientifici membri del Consiglio Direttivo:

- a. Prof. Pierpaolo Dall'Aglio, Università degli Studi di Parma
- b. Dott. Edoardo Rossi, Azienda Università-Ospedale San Martino, Genova
- c. Dott. Pasquale Romano (Medicina Generale), AUSL di Piacenza
- d. Prof. Maria Teresa Tuccio, Presidente del Gruppo Italiano LES.

La Commissione designa al suo interno il Prof. Dall'Aglio come Presidente e la Prof.ssa Tuccio quale Segretario.

La Commissione, presa visione del bando di concorso, passa ad esaminare le domande pervenute entro i termini previsti dal bando: 4 dicembre 2010, presentate da:

1. **Emiliano Antiga**, dottorando in Dermatologia presso l'Università di Firenze (documentazione spedita in data 02/12/2010).
2. **Cinzia Caru**, specializzanda al III anno della Scuola di Reumatologia dell'Università di Brescia (documentazione spedita in data 3/12/2010).
3. **Valentina Canti** dell'Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele (documentazione spedita in data 3/12/2010).

Come stabilito nel Bando, non vengono prese in esame le domande spedite dopo il 04/12/2010 (timbro postale).

I Commissari dichiarano di non avere legami di parentela o affinità né tra loro, né con i candidati che hanno fatto domanda di partecipazione.

La Commissione, considerato il curriculum dei candidati, la tesi di laurea e la validità delle pubblicazioni presentate, dopo approfondita discussione, all'unanimità ritiene di indicare i Dott. Emiliano ANTIGA e Valentina CANTI quali vincitori dei due Premi.

Per la Commissione:

*Il Presidente*  
Prof. Pierpaolo Dall'Aglio

*Il segretario*  
Prof. Maria Teresa Tuccio

## SINTESI DEI LAVORI PRESENTATI AL CONGRESSO DI PORTO DAI VINCITORI E BREVE CURRICULUM VITAE

### Dott. Valentina Canti, Milano



Nata a Milano l'1 luglio 1983, si laurea in Medicina e Chirurgia nel luglio 2009 presso l'università San Raffaele di Milano con voto 110/110 e lode. Ha svolto una tesi sperimentale in lingua inglese dal titolo "Analisi dell'andamento della sindrome da anticorpi antifosfolipidi in gravidanza e ricerca di nuove specificità autoanticorpali". Dal febbraio 2010 svolge attività di ricerca clinica presso il laboratorio di Autoimmunità ed Infiammazione Vascolare diretto dal Professor Manfredi (Dibit, San Raffaele Milano) con un progetto dal titolo "Definizione di parametri clinici e classificazione di pazienti con manifestazioni sierologiche caratteristiche di malattie autoimmuni sistemiche e d'organo per la raccolta di sieri caratteristici". Nella sua attività clinica predilige quella svolta presso l'Ambulatorio di Immunopatologia della Gravidanza.



### Pregnancy outcomes in SLE patients with or without secondary APAS

Canti V.<sup>1</sup>, Castiglioni MT.<sup>1</sup>, Rosa S.<sup>1</sup>, Franchini S.<sup>1</sup>, Manfredi AA.<sup>1,2</sup>, Sabbadini MG.<sup>1,2</sup>, Rovere-Querini P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele; <sup>2</sup>Vita-Salute San Raffaele University, Milano, Italy

L'impatto del LES e di altre malattie autoimmuni sugli outcomes delle gravidanze non è ancora definito in modo univoco<sup>1-2,3</sup>.

In questo lavoro abbiamo valutato gli outcomes di 262 gravidanze (219 pazienti) seguite presso il nostro Ambulatorio di Patologia della Gravidanza tra il 2001 e il 2009.

Tutte le pazienti sono state seguite prospetticamente con visite ambulatoriali mensili. Gli outcomes delle gravidanze seguite sono stati confrontati con le precedenti storie ostetriche delle stesse pazienti. Le donne prese in esame sono state divise in 5 gruppi in base alla diagnosi clinica: donne affette da APAS primario (APAS-I, 39 gravidanze), APAS secondario (APAS-II, 17 gravidanze, di cui 7 in corso di LES), malattie reumatiche (RD, 92 gravidanze, di cui 27 con una diagnosi di LES), positività autoanticorpale isolata (anticorpi anti-nucleo e/o antifosfolipidi in donne con un'alta incidenza di complicanze nella precedente storia ostetrica, 79 gravidanze) e altre artriti (artrite reumatoide e/o spondilite anchilosante, AR-S, 35 gravidanze).

Il 48.9% delle pazienti aveva una precedente storia ostetrica patologica: tale incidenza nelle gravidanze seguite presso il nostro ambulatorio è diminuita al 28.7%. Il peso medio neonatale che noi abbiamo osservato era di 3051±569g; l'epoca gestazionale al parto era di 38.38±2.34 settimane. Il 9% delle donne ha partorito pretermine (<37 settimane gestazionali) e l'11.1% dei neonati aveva un peso inferiore al decimo centile. Nelle donne APAS-II sono stati registrati gli outcomes peggiori: il 27.3% delle gravidanze si è concluso con un aborto spontaneo, il 12.5% con un iposviluppo e il 25% con un parto prematuro. Nelle

donne con APAS-I, RD o AR-S si sono invece ottenuti degli outcomes soddisfacenti. Le 26 gravidanze in corso di LES senza APAS si sono concluse a un'epoca gestazionale media di  $38.18 \pm 1.29$  settimane con un peso medio neonatale di  $3011 \pm 384$ g; le 5 gravidanze in corso di LES e APAS-II si sono concluse a un'epoca gestazionale significativamente inferiore ( $30.80 \pm 3.56$  settimane) e con neonati di peso significativamente più basso ( $1499 \pm 93$ g). Nonostante l'elevata incidenza di una storia ostetrica patologica (44.7%), le gravidanze seguite presso il nostro ambulatorio in donne con autoanticorpi positivi isolati hanno avuto outcomes soddisfacenti.

Concludendo possiamo affermare che uno stretto monitoraggio clinico, laboratoristico ed ecografico, insieme a un approccio terapeutico mirato, migliorano significativamente gli outcomes delle gravidanze in donne affette da malattie autoimmuni; le sole donne affette da LES in associazione con APAS-II mantengono degli outcomes poco soddisfacenti.

Altri studi sono sicuramente necessari per capire i meccanismi molecolari sottostanti tale diversità di risposta.

Referenze.

- 1 Boffa MC, et al. *Thromb Haemost.* 2009;102:25-8.
- 2 Tincani A, et al. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Apr;34:267-73.
- 3 Andreoli L, et al. *Autoimmun Rev.* 2010 Aug 6.

#### Dott. Emiliano Antiga, Firenze



Laureato in Medicina e Chirurgia col massimo dei voti e lode il 22 Ottobre 2003 presso l'Università degli Studi di Firenze e specializzato in Dermatologia e Venereologia il 29 Novembre 2007 presso la stessa università, attualmente è iscritto al III anno di dottorato in Biotecnologiche endocrinologiche, molecolari e rigenerative presso il Dipartimento di Fisiopatologia Clinica di Firenze.

Dal 2001 frequenta la Clinica Dermatologica dell'Università di Firenze, diretta dal Prof. Paolo Fabbri, partecipando attivamente a numerose ricerche cliniche, istopatologiche e immunopatologiche riguardanti le malattie autoimmuni cutanee (tra cui il lupus eritematoso e le altre connettiviti, le dermatosi bollose, la dermatite atopica, la psoriasi), svolgendo anche attività di laboratorio. Nell'ambito di tali ricerche, ha approfondito argomenti di carattere immunologico quali la risposta immunitaria mediata da cellule T effettrici, il controllo delle risposte immunologiche da parte dei linfociti T regolatori e delle cellule dendritiche, il ruolo dei sistemi di costimolazione nell'immunità, l'apoptosi nelle malattie infiammatorie cutanee.

Ha partecipato come relatore a numerosi congressi nazionali e internazionali di dermatologia e immunologia; ha vinto alcuni grant per la partecipazione a congressi nazionali e internazionali, e il suo poster intitolato "Regulatory T cells in the pathogenesis of scleroderma" è stato incluso nella "Top ten abstract list" al Congresso Europeo di Dermatologia tenutosi a Berlino nel 2009. È autore di oltre 40 pubblicazioni pubblicate in estenso in riviste internazionali.



### **Le concentrazioni sieriche di transforming growth factor-b e interleuchina-10, citochine ad attività immunoregolatoria, sono ridotte nei pazienti con lupus eritematoso cutaneo discoide**

*Emiliano Antiga,<sup>1,2</sup> Elena Del Bianco,<sup>1</sup> Paolo Fabbri,<sup>1</sup> Marzia Caproni.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Sezione di Dermatologia Clinica, Allergo-immunologica e Infettivologica, Università degli Studi di Firenze.

<sup>2</sup>Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze.

Come è noto, in pazienti affetti da lupus eritematoso (LE), la cute rappresenta il secondo organo più colpito dalla malattia dopo l'apparato osteoarticolare. La varietà più comune di LE cutaneo è il cosiddetto lupus eritematoso discoide (LED), di cui esistono una forma localizzata (70% dei casi) ed una forma generalizzata. La forma localizzata si caratterizza per la presenza di una o poche lesioni che coinvolgono prevalentemente il volto, il padiglione auricolare e il cuoio capelluto, mentre la forma generalizzata tende ad interessare con numerose lesioni anche altri distretti corporei, tra cui il tronco e gli arti. È da sottolineare il fatto che le lesioni di LED, inizialmente di carattere eritematoso e ipercheratosico, tendono col tempo a determinare la formazione di cicatrici che, soprattutto se localizzate a livello del volto o del cuoio capelluto con conseguente alopecia, possono essere estremamente deturpanti e possono quindi determinare un netto peggioramento della percezione di sé e quindi della qualità della vita dei pazienti.

Analogamente al lupus eritematoso sistemico (LES), anche il LED può essere considerato una malattia autoimmune, in cui il sistema immunitario tende ad aggredire gli organi o apparati del soggetto (in questo caso la cute) causando dei danni talora irreversibili. Ancora oggi, tuttavia, non sono chiari i motivi che portano a questa alterata regolazione dell'immunità e quindi allo sviluppo della malattia.

Negli ultimi anni sono stati eseguiti numerosi studi su una particolare popolazione di linfociti, definiti linfociti T regolatori (Treg), che sarebbero in grado di regolare le risposte immunitarie garantendo ad esempio la tolleranza verso le molecole proprie del soggetto. È stato dimostrato, ad esempio, che i Treg sono alterati in numerose malattie autoimmuni, tra cui il LED. Non esistono studi, invece, sulle principali citochine attraverso cui i Treg attuano la loro funzione regolatoria, in particolare il transforming growth factor-b (TGF-b) e l'interleuchina-10 (IL-10). Quindi, nel presente studio abbiamo deciso di valutare se, nei pazienti con LED, fosse presente una riduzione di tali citochine tale da giustificare una alterata regolazione a livello del sistema immunitario, con conseguente scatenamento della malattia.

Per questo scopo, sono stati analizzati 25 pazienti con LED, 15 pazienti con LES, 10 pazienti affetti da psoriasi, 10 pazienti affetti da dermatite atopica e 20 soggetti sani. A questi pazienti è stato eseguito un prelievo di sangue al momento della prima diagnosi della malattia e prima di iniziare un qualsiasi tipo di trattamento. Nei campioni di sangue prelevati, mediante l'utilizzo di una metodica immunoenzimatica, sono state valutate le concentrazioni di TGF-b e IL-10.

Inoltre, i pazienti con LED sono stati sottoposti ad una accurata indagine clinica e alla valutazione dell'estensione delle manifestazioni cutanee mediante l'utilizzo del CLASI, un sistema di score recentemente pubblicato nella letteratura scientifica, al fine di identificare una eventuale correlazione tra le concentrazioni sieriche di TGF-b e IL-10 e la gravità della malattia.

Dai risultati che abbiamo ottenuto, abbiamo visto che le concentrazioni di TGF- $\beta$  erano diminuite nei pazienti con LED rispetto ai pazienti affetti da psoriasi e ai controlli sani, mentre non sono state riscontrate differenze tra i pazienti con LED, LES e AD. Inoltre, i pazienti con LED presentavano concentrazioni di IL-10 significativamente inferiori rispetto agli altri gruppi di pazienti e ai soggetti sani. Non è invece stato possibile identificare nei pazienti con LED una correlazione tra le concentrazioni delle citochine regolatorie e l'estensione delle lesioni cutanee, valutata tramite il CLASI.

La presenza di una ridotta concentrazione delle citochine regolatorie TGF- $\beta$  e IL-10 nel siero dei pazienti affetti con il LED può essere considerata una delle cause che determinano una alterazione a livello del sistema immunitario e quindi lo scatenamento della risposta autoimmunitaria. In particolare si può supporre che nei pazienti con LED i Treg, linfociti di cui è stato in precedenza accennato e che in situazioni normali sono in grado di controllare e regolare le risposte immunitarie limitandone gli effetti dannosi verso l'organismo, presentino delle alterazioni funzionali che non gli consentono di produrre adeguati livelli delle citochine regolatorie. Si verrebbe quindi a creare una eccessiva riduzione di TGF- $\beta$  e IL-10, che non sarebbero più in grado quindi di controbilanciare l'attivazione eccessiva delle cellule immunitarie che è tipica dei pazienti con il lupus.

Il risultato di questa ricerca, anche se da considerarsi preliminare e necessitando quindi di ulteriori conferme, contribuisce alla comprensione della patogenesi del lupus e suggerisce come i Treg possano rappresentare un possibile bersaglio per approcci terapeutici futuri. Infatti, seppur in via ancora sperimentale, alcuni gruppi di studio stanno tentando di potenziare la capacità regolatoria dei Treg in modo tale da attenuare le risposte patologiche che si riscontrano nei pazienti affetti da malattie autoimmunitarie e controllarne quindi gli effetti dannosi per l'organismo.

**ASSISTENZA: EROGAZIONE LIBERARE PER FINANZIARE UNA BORSA DI STUDIO PER “Un centro per la gestione e la cura delle donne con malattie autoimmuni in gravidanza presso gli ospedali riuniti di Bergamo”**

**Relazione Annuale (secondo anno)**

*A cura del dott. Brucato*

### **ATTIVITA' CLINICA**

In questi primi 2 anni di attività (2009 e 2010) dell'ambulatorio dedicato alle “Malattie Autoimmuni in gravidanza” sono state valutate complessivamente 146 donne. 44 pazienti hanno effettuato almeno una visita già nel periodo pre-concezionale. 111 donne sono state seguite nel periodo della gravidanza e 34 anche nei mesi dopo il parto.

Abbiamo assistito alla nascita di 44 neonati di cui 7 pre-termine ovvero prima della 37<sup>a</sup> settimana, e una bimba affetta da Blocco cardiaco congenito.

Si sono verificati 5 aborti spontanei precoci, 1 aborto terapeutico per gravi malformazioni fetali; Attualmente 14 gravidanze sono in corso. 22 pazienti sono state perse al follow-up.

Le donne seguite presentavano le seguenti diagnosi:

- 15 Connettiviti indifferenziate (UCTD)
- 14 Lupus eritematoso sistemico (LES)
- 14 Artrite Reumatoide (AR)