

## PROGETTO VINCITORE 1

### **Coordinatore scientifico:**

**Sandra D'Alfonso**, Professore Associato di Genetica Medica presso il Dipartimento di Scienze Mediche Università del Piemonte Orientale A. Avogadro [dalfonso@med.unipmn.it](mailto:dalfonso@med.unipmn.it)

### **Titolo del progetto:**

***Ricerca di geni coinvolti nella suscettibilità al Lupus Eritematoso Sistemico e valutazione delle loro possibili implicazioni cliniche attraverso un algoritmo per la stima del rischio genetico***

### **Elenco delle Unità di Ricerca Coinvolte**

1. Centro di Riferimento per le Malattie Autoimmuni Sistemiche, Università di Milano & Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano, Dipartimento Medicina Interna, Coordinatore Scientifico: Prof.ssa. R. Scorza
2. Istituto di Clinica Medica Generale, Ematologia ed Immunologia Clinica, Ancona, Coordinatore Scientifico: Prof.ssa M.G. Danieli
3. Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma, Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Coordinatore Scientifico: Prof. G.D. Sebastiani
4. Struttura Semplice di Diagnosi e Cura delle Malattie Autoimmuni Sistemiche Università di Siena, Divisione di Reumatologia, Coordinatore Scientifico: Prof. M. Galeazzi
5. Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Coordinatore Scientifico: Prof. M.G. Sabbadini Professore Ordinario di Medicina Interna
6. II Università di Napoli, Unità Operativa di Reumatologia, Coordinatore Scientifico: Prof. G La Montagna

### **Riassunto**

*Background:* Negli ultimi anni gli studi Genome-Wide hanno contribuito notevolmente alla comprensione della genetica del LES. A oggi i diversi studi di associazione genetica, ad alcuni dei quali ha contribuito anche il nostro gruppo, hanno identificato almeno 30 geni la cui associazione essendo stata confermata in due o più studi indipendenti è ritenuta attendibile. I risultati finora riportati sono stati conseguiti prevalentemente analizzando popolazioni di origine nord-europea e hanno analizzato quasi esclusivamente l'effetto di un singolo gene nella suscettibilità al LES. Non è mai stata valutata l'interazione tra i diversi geni né il potere predittivo della combinazione di queste varianti genetiche.

*Obiettivi:* a) confermare le associazioni precedentemente osservate in una casistica omogenea composta solo da pazienti e controlli di origine italiana. b) analizzare le possibili interazioni tra i diversi geni nella suscettibilità al LES. c) valutare il contributo integrato dei diversi geni nella predizione della malattia mediante un algoritmo in grado di stimare il rischio genetico combinato (genetic risk score).

*Metodi:* Verranno tipizzati 30 polimorfismi SNP (con tecnica Taqman o SNaPshot) in 30 geni e il locus HLA-DRB1 (con un low resolution kit) in un gruppo di 720 pazienti LES italiani, reclutati dai diversi centri clinici che collaborano a questo progetto e 1300 controlli paragonabili per sesso età e provenienza geografica con i pazienti e in 63 famiglie costituite da un paziente affetto dal LES, dai genitori e eventuali fratelli o sorelle. Il DNA dei pazienti e controlli è già disponibile. Verrà analizzata: a) l'associazione dei singoli polimorfismi con la suscettibilità al LES misurando l'OR; b) l'interazione dei diversi fattori genetici con il metodo MDR; c) il valore predittivo della combinazione di tutti i fattori genetici calcolando rischio genetico combinato (genetic risk score) che verrà valutato analizzando l'area al di sotto di curve ROC (receiver operating characteristic).

*Risultati attesi:* Il nostro lavoro contribuirà a migliorare la comprensione dei meccanismi patogenetici della malattia. Inoltre consentirà di valutare l'interazione dei diversi fattori genetici nella suscettibilità al LES. Verrà proposto per la prima volta per questa malattia un algoritmo in grado di stimare il rischio genetico combinato (genetic risk score) che potrà essere utile per identificare individui a elevato rischio di sviluppare la malattia che potranno essere sottoposti ad un intervento clinico mirato prima della manifestazione della malattia o nelle sue fasi iniziali.

**Costo orientativo del Progetto**

**totali 30.000 euro di cui:**

10.000,00 € **Personale:** borsa part-time biennale per un laureato scienze biologiche o biotecnologie per analisi genetiche di laboratorio

18.000,00 € **Funzionamento:** Reagenti per la tipizzazione dei polimorfismi con taqman SNaPshot e kit per la tipizzazione HLA-DRB1

**2.000 € Altre spese:**

Spese per la pubblicazione dei risultati su riviste scientifiche e per la partecipazione ad un congresso nazionale o internazionale