

## Lettera di intenti

**Titolo del progetto: Nefrite lupica classe IV-G e IV-S: due classi di nefrite che necessitano di due approcci terapeutici?**

**Titolo breve: Outcome differenti di classe IV-G e IV-S di nefrite lupica**

### **Coordinatore scientifico:**

Nome e Cognome: Elisa Gremese

Istituzione di appartenenza: Divisione di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Qualifica professionale: Ricercatore universitario

Indirizzo: via G. Moscati 31, 00168 Roma

Telefono numero: 06/3503654

Fax numero: 06/3503523

E-mail: elisa.gremese@rm.unicatt.it

### **Elenco delle Unità di Ricerca** (Istituzione, Dipartimento, Coordinatore Scientifico):

1. Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche, UCSC, Roma (Prof. GF Ferraccioli)
2. Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche, UCSC, Roma (Prof G. Gambaro)
3. Istituto di istopatologia e cito-diagnosi, UCSC, Roma (Prof. G. Rindi)

### **Riassunto**

**1. Background:** Anche con le terapie attualmente a disposizione, fino ad un terzo dei pazienti con nefrite lupica di classe IV ha un decorso sfavorevole. Non è stato ancora chiarito se la nefrite di classe IV-G abbia una prognosi peggiore e necessiti di un approccio terapeutico diverso rispetto alla classe IV-S, né quali siano i fattori e i meccanismi patogenetici che le rendono differenti. Un ruolo riconosciuto ma non ancora del tutto definito è ascrivibile alla presenza di infiltrato cellulare interstiziale. Inoltre, sempre maggiore rilevanza viene attribuita alle alterazioni nella distribuzione delle sottopopolazioni B cellulari nel sangue periferico di pazienti con LES, anche se non ancora del tutto definite, in particolare in relazione al fenotipo della malattia, al milieu citochinico (es. IL6, BAFF) ed ai trasduttori di segnale (es. Syk, ZAP-70) che regolano l'omeostasi delle B cellule.

**2. Obiettivi:** Verificare se le forme di nefrite IV-S e IV-G hanno evoluzione diversa sulla base di un assetto B cellulare diverso, di BAFF-R e di espressione e funzione di Syk e ZAP-70. Valutare la

differenza di risposta alla terapia di induzione delle classi IV-S e IV-G di nefrite lupica e definire se fin dall'inizio richiedano un differente approccio terapeutico. In particolare, si vuole definire il ruolo delle cellule B come biomarcatori, individuando le eventuali molecole in grado di indurre lo squilibrio delle B cellule nelle due diverse forme di nefrite.

**3. Metodi:** Verranno arruolati pazienti con LES con nefrite di classe IV attiva (n=30) e, come controlli, soggetti sani (n=20) e pazienti affetti da LES ma senza coinvolgimento renale (n=30).

Verranno effettuate biopsie renali, ove indicato, secondo procedure standard eco-guidate con esame istologico ed immunoistochimico per caratterizzazione dell'infiltrato sui campioni tissutali prelevati. Verranno valutate le sottopopolazioni B cellulari sulla porzione linfo-monocitaria di pazienti e controlli attraverso metodica utilizzando come marcatori CD45, CD3, CD19, ZAP-70, CD38, CD5, CD23, CD27, IgD. I livelli di IL-6, IL17 e di BAFF nel plasma dei pazienti verranno determinati tramite ELISA.

**4. Risultati attesi:** Lo scopo dello studio è conoscere in maggior dettaglio i meccanismi patogenetici alla base della nefrite lupica più comune e prognosticamente influente, in modo da poter applicare la terapia più mirata ed efficace. Trattare il paziente nel modo più specifico e mirato possibile, significa non solo ridurre il rischio di ricadute e/o di peggioramenti del quadro clinico ma anche far migliorare la qualità di vita.

Inoltre, conoscere le correlazioni dei parametri laboratoristici e dei biomarcatori con l'attività di malattia, potrebbe far individuare fasi estremamente precoci delle eventuali riacutizzazioni di malattia, con conseguente aumentata possibilità di interventi terapeutici risolutivi.

## Informazioni relative al Responsabile Scientifico del Progetto

### Curriculum vitae

#### Elisa Gremese

Laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Udine il 26/07/1999 con tesi finale dal titolo "Controllo dei fattori di rischio abortivo nel LES in gravidanza" e votazione di 110/110.

Iscritta all'Albo dei Medici Chirurghi di Udine dal 08/11/2000.

Specializzata in Medicina Interna presso l'Università di Udine il 5 novembre 2004 con una tesi dal titolo "L'artrite reumatoide come modello di aterosclerosi accelerata: prevalenza della sindrome metabolica e dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con artrite reumatoide" e votazione 70/70 e lode.

Specializzata in Reumatologia presso l'Università La Sapienza di Roma il 30 novembre 2010 con una tesi dal titolo "Distribuzione delle sottopopolazioni B cellulari nel sangue periferico di pazienti con lupus eritematoso sistemico: possibile relazione con attività di malattia e impegno d'organo" e votazione 70/70 e lode.

Vincitrice di un posto per Ricercatore Universitario in Reumatologia presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma con decorrenza dal 1 maggio 2005, con nomina a ricercatore confermato dal 1 maggio 2008.

Svolge attività assistenziale presso la Clinica di Reumatologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore dal 1 luglio 2005. Responsabile dell'ambulatorio e della gestione diretta dei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico.

Autrice o coautrice di n° 39 Pubblicazioni in extenso recensite su Medline.

Docente di Reumatologia alle Scuole di Specializzazione di Reumatologia, Dermatologia, Ostetricia e Ginecologia, Medicina dello Sport dell'Università Cattolica del Sacro Cuore.

## **Pubblicazioni**

Frezza D, Toluoso B, Giambra V, **Gremese E**, Marchini M, Nowik M, Serone E, D'Addabbo P, Mattioli C, Canestri S, Petricca L, D'Antona G, Birshtein BK, Scorza R, Ferraccioli G. Polymorphisms of the IgH enhancer HS1.2 and risk of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2012; Jan 31.

Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, Caniatti L, Casu C, Conti F, De Vita S, Doria A, Farina I, Ferraccioli G, **Gremese E**, Mansutti E, Mosca M, Padovan M, Piga M, Tincani A, Tola MR, Tomietto P, Taglietti M, Trotta F, Valesini G, Zen M, Mathieu A; Italian Society of Rheumatology. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):157-68. Epub 2011 Nov 10.

Michelutti A, **Gremese E**, Morassi F, Petricca L, Arena V, Toluoso B, Alivernini S, Peluso G, Bosello SL, Ferraccioli G. B cell subsets in the joint compartments of seropositive and seronegative RA and non-RA arthritides express memory markers and ZAP-70 and characterize the aggregate pattern irrespectively of the autoantibody status. *Mol Med* 2011.

Toluoso B, De Santis M, Bosello S, **Gremese E**, Gobessi S, Cuoghi I, Totaro MC, Bigotti G, Rumi C, Efremov DG, Ferraccioli G. Synovial B cells of rheumatoid arthritis express ZAP-70 which increases the survival and correlates with the inflammatory and autoimmune phenotype. *Clin Immunol* 2009;131(1):98-108.

Tomietto P, **Gremese E**, Toluoso B, Venturini P, De Vita S, Ferraccioli G. B cell depletion may lead to normalization of anti-platelet, anti-erythrocyte and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 2004;92(5):1150-3.

Capuano A, Costanzi S, Peluso G, Zannoni G, Vellone VG, **Gremese E**, Zoli A, Scott C, Beltrami CA, Romano G, Ferraccioli G. Hepatocyte growth factor and transforming growth factor beta1 ratio at baseline can predict early response to cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus nephritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3633-9.

### **Breve descrizione del contributo specifico di ogni Unità di Ricerca**

-Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche, UCSC, Roma (Prof. GF Ferraccioli): reclutamento e valutazione clinica e terapeutica dei pazienti con LES e dei controlli; analisi citofluorimetrica delle sottopopolazioni B cellulari, dosaggio delle citochine.

-Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche, UCSC, Roma (Prof G. Gambaro): esecuzione delle biopsie renali

-Istituto di istopatologia e cito-diagnosi, UCSC, Roma (Prof. G. Rindi): esame istologico ed immunoistochimico dei campioni tissutali

**Costo orientativo del Progetto :**

**22.000,00 euro**