

**FORMAZIONE:  
SCADENZA BANDO 10 MAGGIO 2012**



**Sostegno economico a due giovani medici per partecipare all'Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), 6-9 Giugno 2012, Berlino**

*Sono risultate vincitrici la dott. Cecilia Chighizola di Milano e la dott. Laura Massaro di Roma*

**Dott. Cecilia Chighizola, Milano**



*Nata a Milano il 24 Febbraio 1981, dopo la maturità classica ha frequentato la facoltà di Medicina e Chirurgia presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, dove si è laureata nel Luglio 2006 riportando la votazione di 110/110 e lode. Ha frequentato la Scuola di Specializzazione in Reumatologia presso l'Università degli Studi di Milano, conseguendo il diploma nel Luglio 2011, con la votazione 70/70 e lode. È attualmente Assegnista di Ricerca presso la Cattedra di Reumatologia di Milano, con un progetto di ricerca volto alla caratterizzazione della funzionalità delle lipoproteine in pazienti affetti da LES. Da Novembre 2011 è dottoranda di ricerca in Patologia e Neuropatologia Sperimentali presso l'Università di Milano. 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. Riserva particolare attenzione alla gestione del LES ed altre malattie autoimmuni in gravidanza e partecipa attivamente ad un ambulatorio di reumatologia pediatrica dedicato al follow-up dei bimbi nati da mamme con patologie autoimmuni. È autrice di diverse pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali ed internazionali.*

**SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO**

**Interazione tra  $\beta$ 2GPI e TLR4 su cellule endoteliali: un ponte tra immunità adattativa ed immunità innata?**

PL Meroni<sup>1</sup>, E Raschi<sup>2</sup>, C Chighizola<sup>1,2</sup>, C Grossi<sup>2</sup>, N Ronda<sup>3</sup>, R Gatti<sup>3</sup>, MO Borghi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università di Milano, Milano; <sup>2</sup>Istituto Auxologico Italiano, Milano; <sup>3</sup>Università di Parma, Parma

Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) sono autoanticorpi patogeni, direttamente coinvolti nei meccanismi di insorgenza di eventi tromboembolici (sia arteriosi che venosi) e di complicanze ostetriche quali aborti ricorrenti, morti endouterine e preeclampsia. Gli aPL sono presenti in circa un terzo dei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico e in soggetti affetti da altre malattie autoimmuni sistemiche. L'associazione tra manifestazioni cliniche e persistente positività per aPL a titolo medio-alto (rilevati mediante sia un test funzionale come il Lupus Anticoagulant che mediante test ELISA per anticorpi anti-cardiolipina e anticorpi anti- $\beta$ 2glicoproteina I) configura la cosiddetta "Sindrome da Antifosfolipidi" (APS). Gli aPL sono diretti contro proteine legate ai fosfolipidi di membrana; tra queste, la  $\beta$ 2glicoproteina I ( $\beta$ 2GPI) rappresenta il principale bersaglio antigenico. La  $\beta$ 2GPI è presente in cir-

colo ad alte concentrazioni; ad oggi non è chiaro quali recettori siano responsabili del legame della  $\beta$ 2GPI alla membrana plasmatica dei vari tipi cellulari che fungono da bersaglio degli aPL (cellule endoteliali, monociti, piastrine, trofoblasto). È stato dimostrato che l'Annessina A2 lega la  $\beta$ 2GPI a livello endoteliale; tuttavia l'Annessina manca di un dominio intracitoplasmatico, non potendo dunque trasmettere a livello intracellulare la cascata del segnale attivata dagli aPL. Studi precedenti compiuti dal nostro gruppo hanno individuato il Toll-like Receptor 4 (TLR4) come potenziale co-recettore dell'Annessina. I TLR sono una famiglia di recettori dell'immunità innata, coinvolti nella risposta a rapida insorgenza ad agenti patogeni come a segnali endogeni di danno cellulare.

È stato recentemente dimostrato che la  $\beta$ 2GPI lega il lipolisaccaride (LPS), un costituente della membrana cellulare dei batteri in grado di scatenare una risposta immune ed infiammatoria importante. Dato che LPS è il principale agonista del TLR4, si potrebbe ipotizzare che l'interazione della  $\beta$ 2GPI con TLR4 sia secondaria al legame della  $\beta$ 2GPI stessa con LPS. L'obiettivo di questo lavoro consiste pertanto nel dimostrare un'interazione diretta tra  $\beta$ 2GPI e TLR4.

A questo scopo, abbiamo eseguito diversi esperimenti. In prima istanza, abbiamo studiato il legame della  $\beta$ 2GPI marcata al TLR4 al microscopio confocale, utilizzando delle cellule overesprimenti il TLR4. In queste cellule, ma non in quelle che non esprimevano il TLR4, abbiamo osservato il segnale della  $\beta$ 2GPI marcata lungo la membrana cellulare, a testimonianza del fatto che la  $\beta$ 2GPI lega il TLR4 come recettore di membrana. Inoltre, abbiamo annullato l'espressione del gene codificante per TLR4 in cellule endoteliali, mediante la tecnica di silenziamento genico. Le cellule silenziate per TLR4 sono risultate molto meno responsive all'azione degli anti- $\beta$ 2GPI rispetto alle cellule normali di controllo, supportando così il ruolo di TLR4 nel mediare la cascata del segnale intracellulare indotta dagli aPL. Infine, abbiamo osservato che il legame degli aPL alle cellule endoteliali non fosse influenzato dalla possibile contaminazione di LPS nelle preparazioni anticorpali, utilizzando la polimixina B, una sostanza in grado di inibire LPS.

I nostri dati dimostrano dunque che la  $\beta$ 2GPI lega TLR4 e che questa interazione è diretta e non mediata da LPS. Tale osservazione potrebbe avere un importante risvolto terapeutico: il TLR4 potrebbe infatti rappresentare un efficace bersaglio terapeutico nell'APS.



### RELAZIONE Cecilia Chighizola

Si è svolto a Berlino dal 6 al 9 Giugno 2012 il congresso annuale dell'European League Against Rheumatism (EULAR). Si tratta del più importante congresso di Reumatologia europeo, che quest'anno ha contato più di 16000 iscritti tra medici, personale sanitario, pazienti e rappresentanti delle case farmaceutiche. EULAR 2012 si è svolto nel centro Congressi Messe Berlin, nella zona di Charlottenburg.

Il programma scientifico ha previsto sia relazioni cliniche, in cui sono state esposte le più recenti acquisizioni in ambito diagnostico e terapeutico, che presentazioni in cui sono state affrontate le novità sperimentali riguardanti gli aspetti eziopatogenetici delle malattie reumatologiche.

La discussione di tematiche relative al Lupus Eritematoso Sistemico (LES) ha suscitato come sempre grande interesse.

Tra i **nuovi farmaci**, il più promettente sembra essere il belimumab, inibitore di BlyS, molecola che stimola la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B. Nei due studi attualmente in corso, belimumab si è dimostrato efficace nel ridurre precocemente l'attività di malattia, con risposte significative già a 8-12 settimane. Particolare efficacia è stata osservata nei pazienti con malattia di base più attiva (interessamento renale, vasculite, ipocomplementemia, positività per anti-dsDNA). Sono inoltre stati presentati dati relativi a bortezomib, un inibitore del proteasoma che agisce sulle plasmacellule (un altro tipo cellulare responsabile della produzione di autoanticorpi). Bortezomib ha dimostrato una certa efficacia nel trattamento di 13 pazienti con malattia refrattaria ai farmaci standard.

Particolare rilievo è stato riservato all'interessamento renale, responsabile di importante morbidità e mortalità. Un gruppo svedese ha dimostrato che l'11% dei pazienti con glomerulonefrite lupica presenta una microangiopatia renale trombotica, una condizione gravata da una prognosi severa, frequentemente associata alla presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL). È importante identificare precocemente la microangiopatia renale trombotica, per impostare una terapia corretta e prevenire un serio danno renale.

Grande interesse è stato suscitato dai nuovi farmaci nel trattamento della nefrite: in uno studio in doppio cieco su 298 pazienti con interessamento renale, la somministrazione con steroidi e micofenolato mofetile di abatacept, un anticorpo anti-CTLA4 già utilizzato nella cura dell'artrite reumatoide, ha indotto una buona risposta clinica in una quota maggiore di pazienti rispetto al placebo, senza effetti collaterali di rilievo. I trial clinici in corso suggeriscono che anche belimumab potrebbe essere efficace nella terapia della nefrite lupica.

La ricerca ha investito molte energie nel tentativo di identificare **marcatori di malattia renale**. Tra questi, sono stati studiati i livelli della proteina MCP-1 (monocyte-chemoattractant protein 1), che è però poco specifica per l'interessamento renale. L'attività epurativa urinaria è risultata invece incrementata nei soggetti con nefrite, con una buona correlazione con i livelli di proteinuria. È stato proposto che le cellule T CD4+ urinarie possano essere utilizzate come marcatori di malattia nella nefrite lupica proliferativa, sia nella fase di screening che di follow-up. Ricercatori greci hanno suggerito che la presenza di popolazioni clonali di cellule B in biopsie renali di soggetti affetti da nefropatie su base autoimmune possa identificare i pazienti potenzialmente responsivi a terapia B depletiva (Rituximab).

Per quanto riguarda gli aspetti patogenetici della nefrite lupica, è stato suggerito che immunocomplessi contenenti anticorpi anti-dsDNA possano indurre un danno a carico dei podociti. In biopsie renali -soprattutto di classe IV- è stato osservato un diminuito numero di linfociti T regolatori, cellule deputate al mantenimento della tolleranza immunitaria, osservazione che potrebbe avere importanti ricadute terapeutiche.

Ampio spazio è stato offerto alla trattazione delle **manifestazioni neuropsichiatriche**, la cui frequenza nel LES è assai dibattuta. In uno studio su 370 pazienti con anamnesi negative per eventi clinici a carico del sistema nervoso centrale, la prevalenza di manifestazioni neuropsichiatriche di grado severo è risultata pari al 7.8%, quindi inferiore a quanto riporta-



to da studi precedenti. Più frequente il riscontro di disfunzione cognitiva; alla RMN è emersa un'associazione con l'atrofia cerebrale, a sua volta associata alla dose cumulativa di glucocorticoidi. Le lesioni iperintense della sostanza bianca costituiscono un reperto di frequente riscontro nei pazienti con lupus: nel 78% sono risultate essere di natura demielinizzante e nell'11% dei casi di natura ischemica. Particolarmente difficile per il clinico è valutare se manifestazione neuropsichiatriche come cefalea, disfunzione cognitiva, epilessia, disturbi dell'umore, psicosi siano direttamente attribuibili alla patologia lupica. A questo proposito, un nuovo algoritmo per identificare gli eventi a carico del sistema nervoso centrale legati al LES è stato valutato in una coorte multicentrica italiana, dimostrando una buona specificità e sensibilità.

Il riscontro di sintomi depressivi è risultato avere una frequenza doppia tra i pazienti con LES rispetto ai controlli (16.6% versus 6.7%), ma solo pochi pazienti sono stati trattati con farmaci anti-depressivi. Si tratta quindi di un problema che andrebbe più spesso indagato nella pratica clinica.

Un'altra questione di rilevanza clinica è rappresentata dalla valutazione della densità minerale ossea nei pazienti con LES: in uno studio della durata di sei anni, un'osteopenia è stata riscontrata in 39.7% dei pazienti e una franca osteoporosi nel 6.3%. L'assunzione di glucocorticoidi e di antimalarici è risultata essere associata con un peggioramento dei valori di densità minerale ossea, mentre nei pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori si è registrato un miglioramento degli stessi.

E' ormai ben descritto che i pazienti con LES presentino un aumentato rischio cardiovascolare, responsabile dell'aumentata incidenza di eventi come ictus cerebrale ed infarto del miocardio. 200 donne affette da LES sono state arruolate in uno studio quinquennale, da cui è emerso un aumento di 7 volte del rischio cardiovascolare. Eventi a carico del sistema cardiovascolare sono risultati più frequenti in pazienti in terapia con ciclofosfamide e con un alto valore dell'indice di danno SLICC, dato che suggerisce come l'attività di malattia contribuisca ad aumentare il rischio. Aterosclerosi coronaria è stata descritta nel 39% dei pazienti: è stato quindi proposto che i pazienti con LES vengano routinariamente sottoposti ad esame tomografico cardiaco, con l'ecocardiografia sotto sforzo riservata ai soggetti con esame positivo. In un registro internazionale che conta circa 1500 pazienti con LES, l'incidenza di sindrome metabolica (definita come l'associazione di obesità, iperlipidemia, ipertensione arteriosa ed iperglicemia) è risultata pari al 16%, con un'associazione sia con l'attività di malattia che con la terapia steroidea ad alte dosi. Uno studio pilota su 24 pazienti ha suggerito che l'esercizio fisico migliori la funzione endoteliale, aumentando il numero di progenitori endoteliali in circolo. Questo dato ha ricadute cliniche importanti: l'esercizio fisico potrebbe rappresentare un'importante strategia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con LES. Inoltre, è stato dimostrato che lo spessore medio-intimale (indice indiretto di aterosclerosi) correla con la reattività delle cellule T verso la  $\beta_2$ glicoproteina I, il principale bersaglio antigenico degli aPL. Gli aPL, importanti fattori protrombotici, sono presenti in circa un terzo dei pazienti con LES. Quest'osservazione suggerisce che la risposta diretta contro la  $\beta_2$ glicoproteina I giochi un ruolo importante nella patogenesi dell'aterosclerosi accelerata, evento ampiamente descritto nei pazienti lupici. La positività per aPL è risultata associata ad un'aumentata mortalità nei pazienti con LES, in particolare con un incrementato rischio di eventi trombotici arteriosi. A questo proposito, la terapia con idrossiclorochina si è dimostrata efficace

nel prevenire eventi trombotici, sia arteriosi che venosi, soprattutto nei pazienti con positività per aPL.

Il 6 di Giugno ho partecipato ad un meeting dell'APS ACTION, un'organizzazione internazionale che riunisce esperti della Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (per maggiori informazioni: [www.apsaction.org](http://www.apsaction.org)). Nel corso di quest'incontro, abbiamo discusso come migliorare l'iter diagnostico della sindrome e abbiamo pianificato uno studio clinico farmacologico nei pazienti con positività per aPL.

La partecipazione ad EULAR 2012 a Berlino mi ha permesso di venire a conoscenza delle più recenti acquisizioni cliniche e patogenetiche riguardo al LES: un sentito ringraziamento al Gruppo Italiano LES - ONLUS per avermi offerto questa bella opportunità!

**Cecilia Beatrice Chighizola**  
[cecilia.chighizola@unimi.it](mailto:cecilia.chighizola@unimi.it)

#### Dott. Laura Massaro, Roma



*Laureata in Medicina e Chirurgia nel 2008 presso Sapienza Università di Roma; specializzanda al II anno della Scuola di Specializzazione di Reumatologia. Dal 2006 ad oggi fa parte del gruppo di ricerca del Prof. Guido Valesini, sotto la cui guida ha acquisito esperienza clinica e teorico-applicativa nel campo delle malattie immuno-reumatologiche. Da Settembre 2008 fa parte della Lupus Clinic di Roma, ambulatorio dedicato ai pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, svolgendo attività clinica e di ricerca.*

#### SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

##### **Valutazione dello stato di salute mediante “Patient Acceptable Symptom State” (PASS) in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico: correlazione gli indici di attività di malattia**

F. Ceccarelli, L. Massaro, C. Perricone, FR Spinelli, C Alessandri, S Truglia, F Miranda, V. Conti, V Pacucci, G Valesini, F Conti

**Introduzione:** Il “Patient Acceptable Symptom State”(PASS) è un indice di recente introduzione nel quale una singola domanda, che prevede una risposta dicotomica si/no, viene impiegata per valutare il livello di sintomi che fa considerare al paziente il suo stato di salute come buono. L'indice PASS è stato finora utilizzato per la valutazione di pazienti affetti da malattie reumatiche quali l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante e l'osteoartrite, mostrando una correlazione con gli indici di attività di malattia. Non sono disponibili dati relativi all'impiego di tale indice in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

**Scopo dello studio:** Valutare l'impiego di PASS e l'eventuale correlazione con gli indici di attività di malattia in una coorte di pazienti affetti da LES.

**Pazienti e Metodi:** Sono stati arruolati in modo consecutivo pazienti affetti da LES



diagnosticato secondo i criteri rivisti dell'ACR del 1987. Ad ogni visita, venivano registrati i principali dati clinici e di laboratorio e le informazioni relative alle terapie pregresse ed attuali. L'attività di malattia è stata valutata mediante gli indici SLEDAI ed ECLAM, il danno cronico mediante lo SLICC. I pazienti sono stati invitati a rispondere alla seguente domanda: "Considerando i sintomi dovuti alla malattia, se lei dovesse rimanere in questo stato per i prossimi mesi considererebbe la sua attuale condizione soddisfacente?". Per questa domanda era prevista una opzione dicotomica di risposta (sì/no).

**Risultati:** Sono stati arruolati 165 pazienti (M/F 12/153; età media  $40.4 \pm 11.8$  anni; durata media di malattia  $109.1 \pm 96.2$  mesi; valori medi di SLEDAI  $2.1 \pm 2.8$ ; ECLAM medio  $0.8 \pm 1.0$ ; SLICC medio  $0.2 \pm 0.6$ ). I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi in base alla loro risposta: gruppo 1 (pazienti che rispondevano sì), gruppo 2 (pazienti che rispondevano no). La maggioranza dei pazienti (132, corrispondenti all'80%) rispondeva affermativamente alla domanda PASS. Considerando l'attività di malattia, si registravano valori medi significativamente più bassi di SLEDAI ed ECLAM nei gruppo 1 rispetto al gruppo 2 (SLEDAI:  $1.8 \pm 2.7$  vs  $3.4 \pm 2.3$  [P=0.004]; ECLAM:  $0.7 \pm 0.9$  vs  $1.4 \pm 1.1$  [P=0.0027]). In particolare, i pazienti del gruppo 1 presentavano una prevalenza relativa al coinvolgimento muscolo-scheletrico significativamente più bassa rispetto al gruppo 2 (7.7% versus 39.4%, P=0.00003). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative fra i 2 gruppi relativamente ai valori medi di SLICC.

**Conclusioni:** Nel nostro studio, per la prima volta l'indice PASS viene impiegato in una coorte di pazienti affetti da LES, mostrandone la capacità di discriminare pazienti con diversi stato di attività di malattia e suggerendo la possibilità di impiegare questo indice di facile e rapida applicabilità nella pratica clinica.



#### RELAZIONE Laura Massaro

Si è da poco concluso l'EULAR (Annual European Congress of Rheumatology) tenutosi a Berlino dal 6 al 9 Giugno 2012. Numerose sono state le relazioni scientifiche riguardanti il Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Tra queste, il nostro gruppo della Lupus Clinic di Roma ha presentato diversi poster.

Per quanto riguarda le comunicazioni orali, grande interesse è stato rivolto ai nuovi criteri classificativi del LES proposti dallo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics).

Innanzitutto ci tengo a sottolineare che i **criteri classificativi** non sono criteri diagnostici, ma sono utili nell'arruolamento di pazienti in studi clinici in modo da creare una coorte omogenea tra centri differenti.

Fino ad oggi i criteri in auge sono stati quelli rivisti dell'ACR (American College of Rheumatology) del 1987. Rispetto a questi ultimi sono state apportate delle differenze sostanziali che hanno come risultato quello di aumentare la sensibilità (dall'83% al 97%) ma ridurre la specificità (dal 96% all'84%). Ciò si traduce nel fatto che, considerando questi nuovi criteri, molti più pazienti verrebbero classificati come LES rispetto ai precedenti criteri.

Le principali differenze con i precedenti riguardano il coinvolgimento cutaneo, articolare, renale e neurologico.

Qui di seguito riporto l'elenco degli **11 criteri clinici**:

*Coinvolgimento cutaneo:*

1. lupus cutaneo acuto e subacuto;
2. lupus cutaneo cronico;
3. ulcere orali;
4. alopecia (che non era presente nei precedenti criteri).

*Coinvolgimento articolare:*

5. sinovite (nei precedenti criteri invece si parlava di artrite non erosiva) di 2 o più articolazioni oppure tenderness (dolorabilità) di 2 o più articolazioni con rigidità mattutina di circa 30 minuti o più.

*Sierositi:*

6. pleuriti o pericarditi (come nei precedenti criteri).

*Coinvolgimento renale:*

7. Proteinuria nelle 24 oppure rapporto proteine/creatinina (che non c'era nei precedenti criteri) oppure al sedimento urinario: cilindri di globuli rossi.

*Coinvolgimento neurologico:*

8. Oltre a epilessia e psicosi (già presenti nei precedenti criteri) sono incluse in questi nuovi criteri anche le mononeuriti multiple, le neuropatie centrali o periferiche, le mieliti e gli stati confusionali acuti.

**Manifestazioni ematologiche:**

9. Anemia emolitica
10. Leucopenia ( $<4000/\text{mm}^3$ ) o linfopenia ( $<1000/\text{mm}^3$ ) almeno una volta.
11. Piastrinopenia ( $<100000/\text{mm}^3$ ) almeno una volta.

Qui di seguito riporto i **6 criteri immunologici**:

1. ANA positività
2. Presenza degli anti-dsDNA (in tecnica ELISA devono essere più del doppio del range di normalità)
3. Anti-Sm.
4. Anticorpi antifosfolipidi: LAC positivo, falsa positività per il test della siflide, anticorpi anticardiolipina e anti-b2GPI IgG, IgM e IgA (rappresentano una novità) presenti a medio-alto titolo.
5. Ipocomplementemia (C3, C4, CH50)
6. Positività al test di Coombs diretto.

*In conclusione, per classificare un paziente con LES, dovrebbero essere soddisfatti 4 criteri, di cui almeno 1 criterio clinico e 1 criterio immunologico.*

Nella sessione "poster", il nostro gruppo ne ha presentati diversi, di cui uno in particolare è stato scelto come poster tour e riguardava l'introduzione di una semplice domanda (PASS) nella pratica clinica. **PASS** non è mai stato utilizzato finora nei pazienti con LES e rappresenta l'acronimo di: **patient acceptable symptom state**; è considerato come un indice di valutazione dello stato di salute che, mediante una singola, semplice domanda a risposta dicotomica (si/no), serve a identificare il livello massimo di sintomi che permette di definire accettabile lo stato di salute del paziente. I pazienti sono stati invitati a rispondere alla seguente domanda: "Considerando i sintomi dovuti alla malattia, se lei dovesse rimanere in questo stato per i prossimi mesi considererebbe la sua attuale condizione soddisfacente?". Nel nostro studio, abbiamo quindi impiegato per la prima volta l'indice PASS

che ha dimostrato la capacità di discriminare pazienti con diversa attività di malattia. I nostri risultati suggeriscono l'impiego routinario nella pratica clinica di questo indice di facile e rapido utilizzo.

Diversi sono stati inoltre i momenti di confronto con altri colleghi di tutta Europa e per questo ringrazio il Gruppo LES che mi ha dato l'opportunità di esserci, di partecipare, di conoscere, di imparare e di approfondire. Come spesso si dice, la medicina non è una scienza esatta, ma una cosa certa che mi è stata insegnata è che un bravo medico è prima di tutto un uomo di scienza, ossia un uomo che studia, che approfondisce e che ha quella costante curiosità che lo spinge a voler sapere sempre di più.

**Laura Massaro**  
laura.massaro84@gmail.com

---

**RICERCA:  
SCADENZA BANDO 28 NOVEMBRE 2009**

---

**Finanziamento di due progetti per la ricerca e cura del LES dell'importo di 30.000 euro**

Sandra D'Alfonso, Nadia Barizzone  
Dip. di Scienze della Salute, Univ. del Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara<sup>1</sup>

*Progetto pubblicato su ICARO 60, Maggio 2010*  
*Relazione intermedia pubblicata su ICARO 63, Maggio 2011*  
*Relazione conclusiva*

**“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” – Resp. Prof.ssa Sandra D'Alfonso**

**Elenco delle Unità di Ricerca:**

- 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) Sezione di Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche & Ospedali Riuniti, Ancona - *Coordinatore Scientifico: Prof.ssa M.G. Danieli*
- 3) Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma, UOC di Reumatologia - *Coordinatore Scientifico: Prof. G.D. Sebastiani*
- 4) Struttura Semplice di Diagnosi e Cura delle Malattie Autoimmuni Sistemiche Università di Siena, Reumatologia - *Coordinatore Scientifico: Prof. M. Galeazzi*
- 5) Univ. Vita-Salute San Raffaele, Milano - *Coordinatore Scientifico: Prof.ssa M.G. Sabbadini*
- 6) Il Università di Napoli, UO di Reumatologia, *Coordinatore Scientifico: Prof. G. La Montagna*

---

<sup>1</sup> Corrispondenza: Sandra D'Alfonso, via Solaroli 17, 28100 Novara - Telefono numero: 0321 660684 - Fax numero: 0321 620421 - E-mail: dalfonso@med.unipmn.it