

FORMAZIONE:

SCADENZA BANDO 28/02/2014

Sostegno economico a due giovani medici italiani per partecipare 9th European Lupus Meeting, Atene 23-26 Aprile 2014

Sono risultati vincitori le Dott.sse Francesca Dall'Ara e Alessandra Penatti



Dott. Francesca Dall'Ara, Brescia



Nata a Cremona il 22 ottobre del 1985, dopo aver conseguito il Diploma di maturità Classica presso il Liceo Ginnasio Statale D. Manin di Cremona, ha frequentato la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Brescia. Si è laureata nell'ottobre del 2011 con una tesi sperimentale dal titolo: "Lupus Eritematoso Sistemico e Vitamina D: studio longitudinale su 50 pazienti" elaborata presso il reparto di Reumatologia e Immunologia Clinica degli Spedali Civili di Brescia. Frequenta il suddetto reparto dal 2010, dapprima come studente poi come medico tirocinante e dal luglio del 2012 come medico specializzando sotto la direzione della Prof. Angela Tincani. Attualmente sta frequentando il II anno della scuola di specializzazione. Ha sempre partecipato attivamente sia all'attività clinica del reparto, volta alla diagnosi e al follow-up di pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche, sia all'attività di ricerca clinica, seguendo in particolare progetti riguardanti il Lupus Eritematoso Sistemico.

SINTESI DEL LAVORI PRESENTATO:

STUDIO PROSPETTICO IN DONNE IN ETA' PRE-MENOPAUSALE AFFETTE DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRATTATE CON DUE DIVERSI REGIMI DI SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D: VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DOPO 12 MESI DI FOLLOW-UP

E' ormai ben noto nella comunità scientifica che la popolazione sana soffre di carenza di Vitamina D (in generale si parla di sufficienza con livelli sierici > di 30 ng/ml, di insufficienza con livelli compresi tra 10 e 30 ng/ml e di grave insufficienza per valori < di 10 ng/ml). Tale vitamina è particolarmente importante in quanto ha molteplici funzioni. Alcune di esse, come il suo stretto coinvolgimento nel metabolismo osseo, sono ben note, altre, come il suo potenziale ruolo immunomodulatore, sono di

più recente scoperta. La vitamina D si assume con la dieta ma si attiva a livello cutaneo solo mediante la radiazione ultravioletta, quindi a seguito dell'esposizione diretta alla luce del sole. I pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) sono particolarmente a rischio di sviluppare una grave ipovitaminosi D per diversi ordini di ragioni: in primo luogo perché ai pazienti viene raccomandata l'astensione dall'esposizione al sole consentita solo con l'utilizzo di creme solari a protezione totale al fine di evitare riacutizzazioni di malattia, in secondo luogo perché spesso i pazienti affetti da LES soffrono di fotosensibilità, in terzo luogo perché la terapia steroidea che spesso viene utilizzata può inficiare il metabolismo e l'attivazione della Vitamina D. Lo scopo di questo lavoro prospettico è quindi quello di mettere a confronto due diversi regimi utilizzati per la supplementazione: un regime considerato "standard" (25000 UI al mese) e un regime "intensivo" (300000 UI in bolo e poi 50000 UI al mese) che prevede la somministrazione di dosaggi più elevati di Vitamina D.

Pertanto, fine di questo lavoro è quello di comprendere quale tipologia di trattamento consenta di raggiungere i livelli ematici raccomandati senza effetti collaterali, e di valutare se livelli adeguati di Vitamina D possano avere un effetto benefico anche sui parametri sierologici classicamente utilizzati nel monitoraggio del Lupus (anticorpi anti- DNA, e complemento). Inoltre una parte di questo studio è rivolta a valutare e stratificare il rischio cardiovascolare di questi pazienti e studiare se esistano correlazioni tra fattori cardiovascolari classici (obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo di sigaretta) e livelli sierici di Vitamina D. Trentaquattro donne in età premenopausale affette da LES seguite presso il servizio di Reumatologia ed Immunologia Clinica degli Spedali Civili di Brescia hanno preso parte volontariamente allo studio. Sono state suddivise in maniera casuale in due gruppi, uno per ciascun regime di supplementazione. Sono state seguite presso il nostro servizio a cadenza trimestrale salvo diverse necessità ed è stato eseguito monitoraggio di parametri sierologici di malattia e dosaggio di Vitamina D ogni 3 mesi. La durata prevista dello studio è di due anni. Il monitoraggio dei parametri cardio-vascolari è stato eseguito al momento dell'arruolamento e ogni 12 mesi.

I risultati dello studio a 12 mesi confermano la superiorità della supplementazione intensiva nel raggiungere livelli sufficienti con un profilo di sicurezza comunque ottimale. Infatti 12 pazienti del gruppo intensivo (75%) avevano livelli ematici > di 30 ng/ml, mentre solo 5 pazienti del gruppo standard raggiungevano tali dosaggi. Non si registrava alcun caso di ipercalcemia né di soppressione del paratormone (possibili complicanze di un dosaggio troppo elevato di vitamina D). Si registravano invece 3 casi di modesta e transitoria ipercalcemia (aumento del calcio eliminato con le urine) di 2 pazienti del regime intensivo e di 1 paziente del regime standard.

All'analisi dei dati effettuata fino ai primi 12 mesi non si segnalano correlazioni statisticamente significative tra parametri di malattia lupica e livelli di vitamina D.

Possiamo pertanto concludere che un regime di supplementazione intensivo ha un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello standard, ma consente di raggiungere livelli sierici raccomandati in un numero maggiore di pazienti. Più dati potranno emergere dall'analisi del secondo anno di studio e dall'analisi del profilo cardiovascolare ancora in corso.



RELAZIONE

Dal 23 al 26 aprile 2014 si è svolto ad Atene il Convegno Europeo dedicato all'LES, a cui ho potuto partecipare grazie alla Borsa di Studio bandita dal Gruppo Italiano per la lotta contro il Lupus Eritematoso Sistemico. Il convegno in oggetto, è un meeting di grande interesse che richiama

medici da diverse parti d'Europa e del mondo. Nei giorni del convegno si sono succeduti interventi da parte dei maggiori esperti mondiali del LES, affrontando in maniera completa le diverse

sfaccettature di questa malattia dai mille volti. Grande spazio è stato dato anche ai più giovani, a ricercatori e specializzandi che, come me, sono intervenuti per portare l'esperienza di studi in corso e di sperimentazioni cliniche in atto.

Il primo pomeriggio del convegno era dedicato alla presentazione di comunicazioni orali di giovani ricercatori. Sono stati affrontati diversi temi, quali ad esempio la necessità di stratificare il rischio trombo-embolico di pazienti affetti da LES e anticorpi anti fosfolipidi. A tale proposito è stato proposto uno nuovo metodo (punteggio) al fine di stratificare il rischio trombotico non solo sulla base del profilo anticorpale (presenza di anticorpi antifosfolipidi) ma anche sulla base dei fattori di rischio cardio-vascolari di ogni singolo paziente e che sono potenzialmente modificabili. Inoltre è stata approfondito il ruolo della terapia usualmente impiegata nei pazienti affetti da LES nel modificare il rischio cardio-vascolare. A tale proposito è stata riportata l'esperienza di un centro europeo in cui hanno stimato che l'assunzione cronica di 10 mg di cortisone aumenta del 16% il rischio cardio-vascolare.

Il secondo giorno è stato particolarmente ricco di letture magistrali: nella sessione della mattina ha avuto larga parte la revisione della letteratura riguardante l'utilizzo di nuovi farmaci per la terapia del LES. Sono stati presentati i dati relativi all'impiego del primo farmaco biologico studiato per la malattia lupica. Dati soddisfacenti vengono dalla letteratura circa l'efficacia di tale farmaco per la terapia del LES a prevalente impegno muco-cutaneo, muscoloscheletrico e che si accompagna a sierologia attiva (elevati livelli di anticorpi anti DNA e consumo complementare). Tale farmaco non è stato ancora valutato su pazienti con interessamento renale attivo o con interessamento neurologico. Grande spazio è stato dedicato alla terapia delle nefrite lupica, in particolare modo il Professor Isenberg ha presentato i dati relativi ad uno studio condotto per indurre remissione della nefropatia lupica senza l'impiego di cortisone e con l'utilizzo combinato di Rituximab e Micofenolato Mofetile. Il professor Ponticelli ha inoltre sottolineato l'importanza di un trattamento precoce della nefrite ribadendo che la tempestività nella cura garantisce un outcome migliore. Importante è inoltre l'aderenza da parte del paziente alla terapia di mantenimento della nefrite in quanto i casi più frequenti di ricadute della malattia sono da attribuire a scarsa o solo parziale compliance terapeutica.

Tra le altre manifestazione d'organo è stato riservata una sessione anche alla terapia del coinvolgimento cutaneo in corso di LES: la professoressa Kuhn ha fatto una revisione delle diverse possibili manifestazioni cutanee del LES, facendo anche una breve revisione della letteratura della terapia. Ha ampiamente ribadito il concetto della necessità per i pazienti affetti da LES di proteggersi dalla luce del sole, al fine di evitare riacutizzazioni di malattia. Ha inoltre sottolineato la necessità di affrontare il "problema cute" da due fronti, quello topico, mediante l'utilizzo interemittente di steroidi e di immunosoppressori topici (Tacrolimus, Pimecrolimus) e quello sistemico mediante terapia orale. Quest'ultima si avvale in prima linea di Idrossiclorochina, in seconda istanza di immunosoppressori sistemici e in terza istanza anche il farmaco biologico Belimumab può trovare impiego nel caso di resistenza alle altre terapie.

L'ultima mattina del convegno è stata per buona parte dedicata a LES e gravidanza. Dati ormai consolidati asseriscono che il miglior outcome materno fetale si verifica quando la gravidanza è pianificata in una fase di remissione della malattia lupica. La terapia del LES va modificata in previsione di una gravidanza, non tutti i farmaci vanno sospesi, ma alcuni farmaci anche immunosoppressori possono essere mantenuti durante la gestazione. Va altresì avviata una profilassi della gravidanza soprattutto in quelle donne che sono portatrici di anticorpi antifosfolipidi. E' stato inoltre presentato un lavoro riguardante il problema dell'infertilità in gravidanza non sempre imputabile alla sola malattia autoimmune ma che va affrontata in maniera multidisciplinare, vale a dire mettendo in campo competenze di tipo reumatologico, ma anche ginecologico e ostetrico.

Così concludo la mia breve relazione, torno a ringraziare il gruppo italiano per la lotta contro il Lupus

eritematoso Sistemico per avermi dato la possibilità di partecipare a questo evento di elevato spessore scientifico e di grande stimolo per studi futuri.

*Dr.ssa Francesca Dall'Ara
dallara@bresciareumatologia.it*

Dott. Alessandra Penatti, Milano



Nata a Treviglio (Bergamo) il 14 maggio 1985, dopo aver conseguito la maturità scientifica nel 2004, ha frequentato la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano. Si è laureata nel luglio 2010 discutendo una tesi sperimentale dal titolo 'Profilo pro- e anti- infiammatorio dei microRNA e mRNA nei pazienti con artrite reumatoide in fase attiva: effetto della terapia con farmaci anti-tumor necrosis factor alpha' redatta presso il Centro di Ricerche e Tecnologie Biomediche dell'Istituto Auxologico e l'UO di Reumatologia dell'Istituto Ortopedico G. Pini di Milano, dove ha partecipato attivamente all'attività clinica di degenza ordinaria, ambulatoriale e Day Hospital. In giugno 2011 ha vinto il concorso per l'accesso alla Scuola di Specializzazione in Reumatologia diretta dal Prof. Pier Luigi Meroni e da allora lavora presso lo stesso Centro come Medico Specializzando, dedicando particolare attenzione alla gestione e cura dei pazienti affetti da patologie autoimmuni del tessuto connettivo. Da gennaio 2013, inoltre, svolge attività di ricerca traslazionale volta allo studio dei meccanismi patogenetici di Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide ed Osteoartrosi presso l'Istituto Nazionale di Genetica Molecolare (INGM). E' autrice di diversi Abstracts accettati a Congressi Nazionali ed Internazionali, ai quali ha partecipato in qualità di relatrice, e di Pubblicazioni su Riviste Internazionali.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

Analisi di sottopopolazioni T cellulari CD4+ producenti l'interleuchina 10 in pazienti affetti da LES

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia infiammatoria cronica la cui patogenesi si basa su fattori genetici e ambientali con conseguenti alterazioni sia dell'immunità innata che adattativa. Si distinguono forme a decorso lieve-moderato, che colpiscono generalmente cute e/o articolazioni, fino a forme molto severe con interessamento renale, ematopoietico e del sistema nervoso centrale. L'interleuchina 10 (IL10) è una molecola prodotta da diverse popolazioni del sistema immunitario. Tuttavia, gli effetti dell'IL10 sulle diverse sottopopolazioni sono molto complessi e per questo motivo la sua produzione è strettamente regolata. Infatti, oltre a svolgere importanti azioni a carattere immunoregulatorio, l'IL10 è anche un potente stimolo per linfociti B e recenti studi su modelli murini ed umani suggeriscono un ruolo centrale dell'IL10 nello sviluppo di patologie come il LES. Ad oggi però non è ancora noto quali popolazioni cellulari contribuiscano a determinare l'effetto patogenetico stesso dell'IL10.

Recentemente abbiamo identificato, sia nell'uomo che nel topo, due distinte sottopopolazioni di linfociti T CD4+ in grado di produrre IL10, con funzioni opposte nella risposta anticorpale.

Gli obiettivi dello studio sono stati quelli di determinare frequenza e fenotipo di diverse sottopopolazioni di linfociti T CD4+ in pazienti affetti da LES (e paragonati a donatori sani) e di valutare l'interazione tra cellule B e T. L'obiettivo dello studio è di analizzare se esistono delle alterazioni nella funzione di queste cellule del sistema immunitario che possono contribuire ad una generale mancanza di regolazione della risposta immunologica e quindi alla progressione della patologia. Per questo studio sono stati arruolati 50 pazienti affetti da LES e 25 donatori sani. Inoltre abbiamo valutato i livelli sierici sia di IL10 che di altre citochine coinvolte nella produzione di immunoglobuline (come l'IL17 e l'IL21) e li abbiamo correlati all'attività di malattia.

Nei pazienti affetti da LES abbiamo riscontrato un'alterazione sia nella frequenza che nella funzione di diverse sottopopolazioni di linfociti T. Dai nostri risultati si delinea inoltre un ruolo patogenico per l'IL-10 in quanto esiste una chiara correlazione tra livelli di IL10 e attività di malattia.

Aumentare la comprensione dei meccanismi patogenetici alla base dell'alterata regolazione del sistema immunitario potrà innanzitutto consentire l'identificazione di nuovi biomarcatori diagnostico/pronostici e target terapeutici con importanti ricadute pratiche per i pazienti affetti da LES.



RELAZIONE

Si è svolto ad Atene dal 23 al 26 aprile 2014, il 9° European Lupus Meeting, il più importante congresso europeo interamente dedicato al Lupus Eritematoso Sistemico.

Il programma scientifico ha previsto sessioni plenarie e di comunicazioni orali in cui sono state affrontate le ultime

novità in ambito diagnostico, clinico e terapeutico.

Il congresso ha posto molta attenzione sulla valutazione dei risultati, sia clinici che prognostici, ottenuti a seguito dell'introduzione di nuovi approcci terapeutici.

Durante il congresso si è analizzato in maniera molto dettagliata il **Belimumab**, il primo farmaco specifico per il LES, indicato nei pazienti con alto grado di malattia in aggiunta alla terapia standard, tuttora insoddisfacente rispetto alle altre patologie autoimmuni. E' un anticorpo monoclonale umano, capostipite di una nuova classe di farmaci in grado di inibire l'attività biologica del Bly, una proteina necessaria per la sopravvivenza dei linfociti B e la loro differenziazione in plasmacellule, le cellule responsabili della produzione di anticorpi. Nel LES, valori elevati di Bly possono favorire la produzione di autoanticorpi che attaccano e distruggono i tessuti dell'organismo stesso. I risultati presentati durante il congresso hanno confermato sicurezza ed efficacia del farmaco (come era stato validato dai due studi in doppio cieco, placebo-controllati, multicentrici di fase 3: BLISS-52 e BLISS-76), in termini di un miglioramento globale dell'attività di malattia con una significativa riduzione della fatigue, delle riacutizzazioni severe e del dosaggio di corticosteroidi necessario per il controllo della malattia stessa. Molto incoraggianti sono anche i primi dati provenienti dai trial di studio del belimumab in pazienti affetti da nefrite lupica (ad oggi criterio di esclusione): l'esiguo numero di pazienti arruolati impone la necessità di ulteriori lavori di conferma.

Molte relazioni hanno riportato i dati a sostegno dell'efficacia a lungo termine di **Epratuzumab** in pazienti affetti da LES di grado moderato-severo, recentemente diffusi dallo studio EMBLEM (avviato dopo che i primi due studi ALLEVIATE 1 e 2 sono stati prematuramente interrotti per problemi legati alla fornitura del farmaco). Epratuzumab è un nuovo anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD22 che riduce la capacità dei linfociti B di trasmettere segnali di attivazione e di migrare verso i siti d'infiammazione. I risultati hanno mostrato come il trattamento per oltre due anni sia risultato associato ad una significativa riduzione dell'impiego di corticosteroidi con buona tolleranza da parte dei pazienti. Se per le forme conclamate si aprono quindi nuove possibilità di cura, molto rimane ancora da definire per ottimizzare l'inquadramento diagnostico e la gestione delle manifestazioni più severe del LES.

Particolare evidenza è stata riservata all'**interessamento renale**, che colpisce circa il 50% dei pazienti ed è tutt'oggi causa principale di morbilità e mortalità.

Un'intera sessione è stata dedicata all'importanza di effettuare una corretta valutazione delle biopsie renali quale mezzo diagnostico indispensabile per stabilire il tipo istologico e la gravità della malattia, cruciali nell'indirizzare la scelta terapeutica. Patofisiologi greci stanno sviluppando un interessante 'punteggio di rischio' predittivo della classe istologica di appartenenza del paziente a partire dalla valutazione di specifiche caratteristiche cliniche e semplici valori di laboratorio. L'obiettivo è quello di fornire un mezzo aggiuntivo e non invasivo per guidare l'approccio terapeutico, soprattutto per quei casi in cui la biopsia renale è controindicata.

La ricerca, inoltre, sta investendo molte energie nel tentativo di identificare marcatori di risposta precoce al trattamento. In tal senso, un gruppo svedese ha proposto la valutazione dei livelli sierici di BAFF/BLYS: in un gruppo di 64 pazienti affetti da nefrite lupica, valutati al basale ed in corso di follow up, i responders si caratterizzavano per la presenza di bassi livelli di BLYS pre-trattamento e/o per una significativa riduzione dei livelli di APRIL post-terapia.

Negli ultimi anni, importanti avanzamenti in ambito preventivo, diagnostico e terapeutico sono stati raggiunti grazie al contributo fornito dalla **ricerca traslazionale**, sottolineando come l'associazione tra ricerca di base e l'applicazione clinica sia ad oggi diventata sempre più stretta e necessaria.

Stimolanti in questo senso le comunicazioni orali ed i poster dedicati alle ultime scoperte in ambito eziopatogenetico. Di particolare rilievo, le ricerche che suggeriscono il ruolo svolto dai neutrofili nell'innescare la risposta autoimmune. Queste cellule possono andare incontro ad un particolare processo di morte programmata, la NETosi, durante il quale rilasciano grandi quantità di DNA rivestito da molecole antimicrobiche (i NET, trappole extracellulari). Nei pazienti affetti da LES, questo stesso meccanismo di difesa porta ad un'attivazione incontrollata delle cellule dendritiche con il conseguente innalzamento dei livelli di interferone con tutti i fenomeni che ne derivano. Inoltre, alcune delle proteine che formano i NET potrebbero essere utilizzate per lo sviluppo di nuovi marcatori per migliorare l'efficacia diagnostica della malattia in fase d'esordio.

I ricercatori hanno voluto anche suggerire come alterazioni nella frequenza e funzione delle diverse sottopopolazioni di cellule T svolgano un ruolo centrale nella patogenesi del LES. Inoltre, il riscontro di una correlazione diretta tra l'attività di malattia ed i livelli sierici di alcune molecole effettrici rilasciate da specifiche sottopopolazioni, come l'interleuchina 10, stanno aprendo la strada a nuovi approcci terapeutici che prevedono l'impiego di inibitori specifici.

Il principio del 'treat to target' mediante l'identificazione di obiettivi terapeutici mirati, è stato già applicato con successo per molte malattie in ambito non reumatologico. A seguito della positiva esperienza conseguita per l'artrite reumatoide, una task force multidisciplinare ha recentemente redatto 11 raccomandazioni per il LES individuando come obiettivi il raggiungimento della remissione di malattia, la prevenzione del danno ed il miglioramento della qualità di vita.

Il reciproco confronto su queste tematiche ha rappresentato il tema di dibattito centrale per tutta la durata del congresso.

Ringrazio il Gruppo LES Italiano per avermi dato l'opportunità di partecipare al 9° European Lupus Meeting e di entrare così in contatto con gruppi di lavoro ed esperti provenienti da tutta Europa. Per me, una preziosa occasione di aggiornamento e crescita professionale.

Dott. Alessandra Penatti