

FORMAZIONE:  
SCADENZA BANDO 15/01/2014

Sostegno economico a due giovani medici italiani per partecipare 9<sup>th</sup>  
International Congress on Autoimmunity - Nizza, 26-30 Marzo 2014

Sono risultati vincitori Dott.ri Gatto Mariele e Ramirez Giuseppe



Dott. Gatto Mariele, Padova



Nata a San Daniele del Friuli (UD) il 30 luglio 1987, ha conseguito la maturità scientifica nel 2006 e si è laureata in Medicina e Chirurgia all'Università di Padova il 25 settembre 2012, con votazione 110/110 con lode, discutendo la tesi sperimentale in lingua inglese "Delayed glomerulonephritis and increased survival by SERPINB3 in lupus-prone mice (NZB/W F1): identification of the immune regulatory pathways targeted by SERPINB3", redatta in parte in Italia e in parte all'estero, presso il Centro per le malattie autoimmuni di Tel Aviv, Israele, dove ha trascorso alcuni mesi di studio e formazione scientifica. Dal 2011 frequenta attivamente la clinica reumatologica presso l'Ateneo patavino, e dall'agosto 2013 è in servizio come medico specializzando nella stessa unità operativa, diretta dal Prof. L. Punzi. Si dedica con particolare attenzione alla branca delle connettiviti e del lupus eritematoso sistemico, sotto la guida del Prof. A. Doria, svolgendo attività clinica e di ricerca. È il medico specializzando referente di due studi clinici di fase III, volti a valutare l'efficacia di nuove molecole nella terapia del LES e di altre connettiviti.

## SINTESI DEI LAVORI PRESENTATI

### LIVELLI SIERICI DI BLYS NELLE CONNETTIVITI SISTEMICHE – ESPERIENZA DA UNA COORTE MONOCENTRICA IN ITALIA.

Gatto M, Ghirardello A, Zen M, Domeneghetti M, Palma L, Borella E, Iaccarino L, Doria A.  
Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova.

La sopravvivenza di cloni di cellule B autoreattive in grado di secernere autoanticorpi rappresenta un punto chiave nella patogenesi e nella progressione della malattia lupica. Il BLYS (B-lymphocyte simulator) è una citochina prodotta da numerosi e diversi tipi cellulari, in grado di promuovere la sopravvivenza dei linfociti B a uno stadio precoce. È noto che nel lupus eritematoso sistemico (LES) vi siano aumentati livelli sierici di BLYS, in grado di esercitare una inap-

propriata funzione trofica anche sui cloni B autoreattivi. Sebbene una correlazione tra aumentati livelli di BLYS e severità della malattia non sia stata univocamente dimostrata, tale evidenza rappresenta il razionale delle emergenti terapie anti-BLYS (primo fra tutti il belimumab) di nuova applicazione nel lupus, e in fase di sviluppo in altre connettiviti sistemiche (CTD).

**Lo scopo** del nostro studio è stato di confrontare i livelli sierici di BLYS in pazienti affetti da diverse CTD rispetto a un gruppo di controllo composto da soggetti sani, e di analizzare gli eventuali correlati clinici dei livelli sierici di BLYS in un sottogruppo di 110 pazienti con LES.

**Pazienti e metodi.** Abbiamo messo a confronto i livelli sierici di BLYS di 237 pazienti portatori di diverse CTD (41 Sjögren [pSS], 28 sclerosi sistemica [SSc], 58 polidermatomiosite [PDM], 110 LES) con quelli di 80 soggetti sani. Sono state quindi analizzate le eventuali correlazioni tra il BLYS sierico e l'attività di malattia, o tra i livelli sierici della citochina e anomalie tipiche del LES (ipocomplementemia, aumento degli anticorpi anti-DNA, espressione organo-specifica della malattia).

**Risultati.** I livelli sierici di BLYS sono risultati significativamente aumentati in tutte le diverse CTD rispetto al gruppo di controllo ( $p < 0.0001$ ). Tra i pazienti con LES, livelli sierici di  $BLYS \leq 4.6$  ng/ml si associavano significativamente a una bassa attività di malattia ( $p = 0.003$ ), laddove livelli di  $BLYS > 4.6$  ng/ml erano associati con assenza di linfopenia ( $p = 0.029$ ); viceversa, bassi livelli di BLYS ( $\leq 2.5$  ng/ml) si associavano alla presenza di linfopenia ( $p = 0.023$ ). Non sono emerse altre associazioni significative.

**Conclusioni.** In tutte le diverse connettiviti sono presenti aumentati livelli di BLYS sierico. Nella nostra coorte, tuttavia, non è stato possibile individuare dei cut-off che correlassero univocamente con l'attività del LES o con le manifestazioni cliniche. Una possibile spiegazione risiede nel ruolo para-fisiologico giocato dal BLYS nell'omeostasi immunitaria e nella variabilità inter-individuale dei livelli sierici.

### I TOPI NEW ZEALAND MIXED (NZM) COME MODELLO DI NEFRITE LUPICA

Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Zen M, Domeneghetti M, Iaccarino L, Ghirardello A, Doria A.  
Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova.

I modelli animali standardizzati, in particolare murini, rivestono un'importanza fondamentale nello studio laboratoristico del lupus e consentono di esplorare i meccanismi immunologici alla base delle diverse manifestazioni d'organo. I topi New Zealand Mixed (NZM) derivano dall'incrocio di esemplari di NZB/W (New Zealand Black/White), che sono modelli diffusamente usati nella pratica laboratoristica per lo studio della glomerulonefrite lupica. I dati attualmente disponibili in letteratura suggeriscono che il ceppo NZM esprima un fenotipo lupus-like più grave rispetto al ceppo di derivazione.

**Lo scopo** del nostro studio è stato di studiare i topi NZM dal punto di vista sierologico e clinico, al fine di testare se esistano delle differenze significative rispetto al ceppo originario di NZB/W F1.

**Materiali e metodi.** 12 topi NZM (6 maschi e 6 femmine) sono stati confrontati con 12 NZB/W F1 topi femmina e seguiti longitudinalmente fino alla morte naturale. È stato operato un confronto anche all'interno del solo gruppo NZM, confrontando gli esemplari maschi e gli esemplari femmina. I parametri considerati sono stati la sopravvivenza globale degli animali, la sopravvivenza libera da proteinuria ( $< 300$  mg/die), i livelli di proteinuria, l'epoca di comparsa e il titolo degli anticorpi anti-DNA e anti-C1q.

**Risultati.** I topi NZM sono andati incontro a una sopravvivenza sia globale sia libera da proteinuria significativamente più brevi rispetto ai topi NZB/W F1 ( $p < 0.05$ ). Gli autoanticorpi nefritogenici sono comparsi più precocemente e a livelli più alti nei topi NZM (anti-DNA:  $p = 0.03$ ; anti-C1q:  $p = 0.006$ ). Non sono state riscontrate differenze tra gli esemplari maschi e femmine del gruppo NZM.

**Conclusioni.** I topi NZM sviluppano una malattia lupus-like più severa rispetto ai topi NZB/W F1. Inoltre, non vi sono evidenti differenze in termini di sopravvivenza e di severità fenotipica

legate al genere, suggerendo che un background genetico fortemente predisposto all'autoimmunità possa soverchiare le caratteristiche legate al genere. I topi NZM potrebbero quindi rappresentare un modello effettivo e facilmente riproducibile di malattia lupica severa.



### RELAZIONE

Con questa breve relazione colgo l'occasione per ringraziare il Gruppo LES italiano per avere supportato la mia partecipazione al convegno internazionale sull'autoimmunità tenutosi a Nizza alla fine di marzo 2014. In tale consesso ho potuto presentare alcuni dei risultati della ricerca effettuata dal nostro gruppo e ascoltare diverse relazioni su molti temi emergenti nell'ambito delle malattie autoimmuni e in particolare del LES. Con particolare riguardo al lupus, infatti, ho assistito a nuovi update sulla patogenesi della malattia, che risultano fondamentali per avviare il processo di ricerca scientifica alla base dei progressi applicabili nella clinica. Ho trovato inoltre fondamentale per la sua immediata applicabilità nel management clinico della malattia l'intervento del Treat-to-target nel lupus (Prof Andrea Doria), che delinea quali siano gli obiettivi primari nella good clinical practice del LES, ovvero ridurre efficacemente l'attività di malattia fino a condurre il paziente alla remissione, clinica o completa, e allo stesso tempo ridurre la dose di cortisone per ogni paziente, in modo da minimizzare la quantità di danno che si accumula nel tempo e migliorare sensibilmente l'outcome dei pazienti, in termini sia di funzionalità d'organo che di qualità della vita. A questo riguardo, alcuni studi sperimentali recenti hanno proposto di evitare l'uso del cortisone nella terapia di mantenimento della nefrite lupica una volta ottenuta la remissione clinica. I risultati sono stati abbastanza incoraggianti, anche se rimangono alcuni punti da chiarire. A questo riguardo, la relazione del prof Carlo Selmi sulle terapie vecchie e nuove proposte per il LES ha toccato alcuni punti fondamentali, spiegando anche quali possono essere state le ragioni scientifiche alla base del fallimento di trial clinici che sperimentavano nuove molecole per la terapia del lupus; in poche parole, gli studi sembrano aver risentito della scarsa rappresentatività del campione statistico, data l'eterogeneità della popolazione affetta da lupus nel mondo, nonché, almeno per alcuni farmaci, della terapia continuativa con alte dosi di cortisone, che rende difficoltoso isolare e quantificare con esattezza l'effetto di una nuova molecola introdotta in terapia. Ciononostante, esistono molte esperienze cliniche che dimostrano una buona efficacia e tollerabilità dei biologici nella terapia di alcune manifestazioni del lupus, laddove la terapia standard risulti insufficiente, compresi i dati che arrivano dal nostro centro sui pazienti in terapia con rituximab per la nefrite lupica refrattaria. I dati sul belimumab, sicuramente molto attesi, sono ancora in un certo modo preliminari se paragonati a quelli sul rituximab, data la recente introduzione del farmaco in terapia, e tuttavia sono promettenti soprattutto in pazienti con malattia moderatamente e persistentemente attiva.

La mole dei dati scientifici presentati ha messo in luce l'importanza di condurre in prima istanza la ricerca di base, la ricerca applicata e infine la ricerca clinica, che dipende intimamente dalla partecipazione di tutti quei pazienti che volontariamente prendono parte agli studi clinici e consentono così alle terapie più efficaci di diventare accessibili per tutti i malati.

Grazie ancora a tutti voi.

*Dr.a Mariele Gatto*

**Dott. Ramirez Giuseppe, Milano**

Nato a Venezia il 4 febbraio 1987, dopo la maturità classica ha proseguito i suoi studi presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, dove ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia nel 2011 con la votazione di 110/110 con lode e menzione di merito. Attualmente frequenta il I anno della Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica presso l'Università Vita-Salute San Raffaele. Nell'ambito di tale percorso formativo collabora con il laboratorio di Autoimmunità e Infiammazione Vascolare diretto dal prof. Manfredi e con la Lupus Clinic coordinata dalla prof. Maria Grazia Sabbadini e dalla dr.ssa Bozzolo per la realizzazione di vari progetti di ricerca riguardanti il lupus eritematoso sistemico, le miopatie infiammatorie e le vasculiti sistemiche. Ha inoltre consolidato il proprio interesse per le malattie di interesse reumatologico svolgendo per due anni il ruolo di docente di reumatologia presso l'Istituto Superiore di Osteopatia di Milano. E' autore di diverse pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali.

**SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO**

**Associazione tra geni legati al controllo pressorio e nefrite lupica: dati preliminari da una piccola coorte di pazienti con lupus eritematoso sistemico.**

Il lavoro che ho avuto l'occasione di presentare è uno studio di genetica condotto su 104 pazienti con lupus con (55) o senza (49) interessamento renale. Come gruppi di controllo i miei collaboratori ed io abbiamo selezionato 23 pazienti con sindrome di Sjögren (una malattia autoimmune affine al lupus, ma raramente caratterizzata da interessamento renale) e 62 soggetti sani. Obiettivo dello studio è la definizione di possibili associazioni tra alcuni polimorfismi (varianti genetiche relativamente frequenti nella popolazione generale) in geni chiave per il controllo della pressione arteriosa e della funzione renale e le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da lupus e in particolare nefrite lupica. Il lavoro si inserisce nel contesto di un più ampio sforzo di ricerca focalizzato soprattutto sulla nefrite lupica (che rappresenta la più significativa complicanza del lupus) e volto da un lato a identificare nuovi meccanismi patogenetici comuni a tutti i pazienti con lupus e nefrite lupica al fine di sviluppare nuovi e più efficaci trattamenti, dall'altro a riconoscere nella variabilità genetica di ciascun paziente quelle caratteristiche peculiari che lo renderanno più o meno suscettibile ad un determinato farmaco (la cosiddetta farmacogenomica). Ulteriori evidenze scientifiche che costituiscono il retroterra del nostro lavoro sono costituite da una serie di studi pionieristici che stanno cominciando a rivelare come lo sviluppo di autoimmunità, aldilà di complesse interazioni tra cellule e molecole di segnale, possa anche essere indotto da alterazioni elementari nell'equilibrio idroelettrolitico (cioè tra l'acqua e alcuni sali), come quelle coinvolte nel controllo della pressione e della funzione renale. I risultati più significativi dello studio che ho presentato riguardano il gene NCX1 e quello della Beta-adducina (ADD2). NCX1 è un gene che codifica per una proteina espressa sulla membrana cellulare e attiva come scambiatore (tra l'interno e l'esterno della cellula) di atomi di sodio e di calcio. Un polimorfismo in un primo tratto della sequenza di questo gene è risultato essere presente più frequentemente in pazienti con lupus (con o senza nefrite) rispetto agli altri soggetti di controllo, suggerendo un possibile ruolo di NCX1 nel modulare l'omeostasi del sistema immunitario verso lo sviluppo di lupus. Lo stesso polimorfismo si associa inoltre nella nostra coorte di pazienti con nefrite lupica ad una ridotta probabilità di raggiungere la remissione completa e ad una aumentata probabilità di recidiva. Un polimorfismo in un secondo tratto della sequenza di NCX1 ha rivelato al contrario un apparente ruolo protettivo, vista la forte associazione con il raggiungimento della remissione completa nei pazienti con nefrite lupica. ADD2 è un gene che codifica per una proteina detta beta-adducina. Quest'ultima, analogamente ad una proteina simile detta

gamma-adducina, si combina con l'alfa-adducina per formare delle strutture intracellulari (parte del cosiddetto citoscheletro o appunto "scheletro delle cellule") fondamentali per il controllo della forma e della motilità delle cellule stesse e per il trasporto di informazioni all'interno della cellula. Un polimorfismo di questo gene, molto frequente nella popolazione generale e associato ad aumentata suscettibilità alla pressione alta, è risultato essere più frequente anche nei pazienti che sviluppano nefrite lupica, suggerendo un possibile ruolo di questa molecola sia nel controllo della funzione renale che nella modulazione della risposta immunitaria (dove il controllo della motilità cellulare e del traffico di informazioni interno ed esterno alla cellula gioca un ruolo fondamentale). Nell'ambito di questo lavoro abbiamo inoltre identificato numerose altre correlazioni tra polimorfismi di NCX1, ADD2 e altri geni con funzioni simili e alcune caratteristiche cliniche del lupus, come le manifestazioni cutanee o l'artrite. Si tratta di un lavoro preliminare, al quale spero di fare seguire studi su numeri più ampi di pazienti ed esperimenti *in vitro* su cellule di pazienti con lupus in modo da poter meglio definire il ruolo preciso di questi geni nella patogenesi della malattia.



### RELAZIONE

Dal 26 al 30 Marzo 2014 si è svolto a Nizza un importante congresso internazionale focalizzato sul tema dell'Autoimmunità (ovvero di quel fenomeno per cui il sistema immunitario attacca le strutture dell'organismo invece di difenderle), di cui il lupus rappresenta una manifestazione paradigmatica. Circa 2.100 ricercatori provenienti da 68 nazioni hanno potuto presentare in forma di comunicazioni orali o di poster le ultime scoperte nel campo della patogenesi, della clinica e della terapia della maggior parte delle patologie di interesse immunoreumatologico.

E' stata data una notevole enfasi al ruolo di fattori ambientali come virus, batteri, polveri, additivi alimentari, farmaci o vaccini nel determinare lo sviluppo di autoimmunità. Questa prospettiva esocentrica, che in ultima analisi affonda le proprie radici nell'attenzione ippocratica a "l'aria, l'acqua e i luoghi", deve sicuramente molta della sua visibilità nell'ambito del congresso al fatto che i gruppi di ricerca maggiormente impegnati nella sua definizione coincidessero con il comitato organizzatore. Tuttavia essa rappresenta anche un interessante stimolo intellettuale verso nuove frontiere di ricerca e forse uno strumento complementare rispetto alle conoscenze disponibili sul ruolo della genetica e dei meccanismi di interazione tra cellule all'origine delle malattie autoimmuni.

Nel corso della prima giornata del congresso (nell'ambito del terzo simposio internazionale sui vaccini) è stato in particolare affrontato il tema della sicurezza dei vaccini e delle forme di autoimmunità o intossicazione derivate da anomale risposte ai vaccini. Poiché si tratta di un tema frequentemente proposto dai mass-media anche se non sempre con sufficiente competenza scientifica, è importante premettere con chiarezza che non è stata minimamente messa in discussione l'utilità dei vaccini. E' stato infatti ribadito da tutti i relatori come il rischio di sviluppare una reazione avversa ad un dato vaccino (comunque molto basso) sia assolutamente preferibile alla certezza di esporre l'intera popolazione a gravi condizioni patologiche, completamente prevenibili. Lo sviluppo di una reazione avversa ad un vaccino può essere dovuto alla tossicità diretta delle sue componenti (ovvero un patogeno o parte di esso + uno stimolatore del sistema immunitario, definito in gergo "adiuvante") o allo sviluppo di una risposta immunitaria aberrante (non semplicemente difensiva, ma capace di arrecare danno all'organismo). La maggior parte delle relazioni si è concentrata sui fenomeni patologici legati alla tossicità da alluminio, spesso utilizzato come adiuvante. Un primo gruppo di relazioni ha trattato in particolare la possibile associazione tra esposizione ad adiuvanti a base alluminosa e sviluppo di danno neurologico su base autoimmune, suggerendo inoltre alcune ipotetiche correlazioni cliniche e patogenetiche con la malattia di Alzheimer e l'autismo. In questo ambito è stata inoltre proposta una nuova ipotesi patogenetica incentrata sul deficit cerebrale di solfato e sulla presenza di danno epifisario come possibile tratto distintivo della tossicità da alluminio e come supposto tratto comune di numerose malattie cerebrali. Uno dei lavori presentati riguardava inoltre un modello animale di lupus nel quale la somministrazione di dosi massicce di vaccino contro l'epatite B sembrava favorire lo sviluppo di manifestazioni autoimmuni. E' stata inol-



tre proposta e discussa l'esistenza della cosiddetta sindrome ASIA (acronimo inglese per sindrome autoinfiammatoria/autoimmune indotta da adiuvanti), ovvero di un insieme eterogeneo di condizioni patologiche su base autoimmune, accomunate dall'identificazione di un possibile fattore ambientale come elemento scatenante. Alcuni lavori, presentati nei giorni successivi, hanno anche suggerito la possibilità che la sindrome ASIA possa essere sovrapponibile alla cosiddetta connettivite indifferenziata, sebbene le evidenze a favore di tale ipotesi siano al momento piuttosto deboli. Altre relazioni presentate nei giorni successivi hanno invece trattato il tema dei potenziali effetti benefici sull'eccessiva attività del sistema immunitario attribuibili ad altri fattori ambientali come ad esempio sostanze derivate dai parassiti intestinali. Un'attiva linea di ricerca, nata nel contesto della sclerosi multipla ma in attuale espansione anche nel contesto di altre patologie autoimmuni, si occupa proprio di sviluppare frammenti proteici "ispirati" a componenti di parassiti o di sostanze naturali in grado di spingere le cellule del sistema immunitario a diventare "tolleranti" nei confronti dell'organismo, riducendo così il fenomeno dell'autoimmunità. A proposito della ricerca farmacologica, una serie di relatori ha presentato dati preliminari sull'efficacia di vari farmaci sperimentali in diversi contesti di malattia reumatologica. Una delle presentazioni più interessanti al riguardo ha mostrato l'efficacia di due farmaci capaci di raggiungere in modo estremamente selettivo le articolazioni infiammate grazie ad una particolare "istruzione molecolare" attaccata alla parte attiva dei due farmaci e di inibire con altrettanta precisione due fattori fondamentali per lo sviluppo di infiammazione articolare.

Un altro tema ricorrente nell'ambito del congresso è stato quello delle nuove tecnologie di laboratorio e dei nuovi indici diagnostici nell'ambito delle malattie autoimmuni. Sono stati infatti presentati diversi lavori su autoanticorpi di nuova identificazione (come gli anti-NMDA-R nei pazienti con neuroLES o anti-angiotensina I nei pazienti con LES ad attività moderata o con nefrite) o dei quali è stato più precisamente definito il ruolo (ad esempio gli anti-fosfatidilserina/protrombina nelle pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi e complicanze ostetriche). Si attendevano con una certa curiosità i dati riguardanti il cosiddetto "pattern DFS70" ovvero una particolare variante degli anticorpi anti-nucleo (ANA) caratteristici di varie malattie (tra cui il lupus), che avrebbe dovuto identificare solo i soggetti non affetti da malattie autoimmuni. Purtroppo la maggior parte dei dati presentati non ha supportato un'utilità del DFS70 in questo senso, soprattutto nel contesto della popolazione italiana, nel quale il pattern DFS70 sembra presentarsi con una bassa frequenza.

Numerosi sono stati gli interventi e i poster riguardanti il lupus eritematoso sistemico. Nell'ambito della clinica del lupus è stata in particolare sottolineata l'importanza di definire adeguati indicatori clinici che descrivano con accuratezza: a) l'attività di malattia in un dato momento; b) l'andamento globale della malattia nel tempo (distinguendo quindi forme più o meno resistenti alla terapia e tendenti alla recidiva); c) l'accumulo di danno ai vari organi colpiti nel corso del tempo; d) il traguardo terapeutico da raggiungere e le condizioni in cui si possa veramente parlare di remissione della malattia. Ad esempio una serie di lavori presentati dal gruppo del prof. Doria dell'Università di Padova, integrando dati propri con precedenti evidenze disponibili nella letteratura scientifica, ha mostrato che, distinguendo l'andamento del LES in "quiescente a lungo termine", "minimamente attivo", "tendente alle frequenti recidive" o "cronicamente attivo", si può osservare un minor accumulo di danno d'organo nei pazienti che ricadono nelle prime due categorie. Questi ultimi possono quindi giovare di terapie più blande. Dal punto di vista della "remissione" (ovvero del raggiungimento di una condizione di benessere in cui la malattia e le terapie non sembrano esercitare alcun effetto nocivo) i dati presentati hanno mostrato che: a) solo una minoranza dei pazienti raggiunge una qualche forma di remissione tale da mantenersi stabile a lungo termine, sottolineando quindi la necessità di terapie più efficaci sul lungo periodo e nuovi marcatori (sintomi clinici, esami di laboratorio...) che possano predire la ripresa della malattia; b) il raggiungimento della remissione, anche se non duratura riduce comunque il carico di danno che la persona affetta da LES dovrà sopportare nel corso della propria storia di malattia; c) nei pazienti che raggiungono una remissione incompleta una quota cospicua del danno d'organo non è in realtà legata alla malattia ma alla terapia con il cortisone, che andrebbe quindi ridotta quanto più possibile. Attualmente il traguardo terapeutico che la comunità scientifica si propone di ottenere nei pazienti che ricevono oggi una diagnosi di

LES è la “remissione clinica”, definita come assenza di sintomi o segni clinici di malattia in assenza di terapia con cortisone. Tuttavia alla luce dei miglioramenti conseguiti negli ultimi anni nell’ambito degli strumenti clinici disponibili per interpretare il grado di attività e di danno legati al LES e grazie ad un arsenale terapeutico in continuo sviluppo, anche il traguardo della “remissione completa” di malattia (definita come una condizione in cui anche i parametri di laboratorio si “spengono” del tutto e anche i farmaci immunosoppressori come l’azatioprina possono essere eliminati) sembra progressivamente avvicinarsi. Altre relazioni hanno affrontato il tema delle nuove terapie per il LES e in particolare dei farmaci diretti contro i linfociti B, che giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo e nel mantenimento della malattia. Sono stati ad esempio presentati alcuni dati preliminari sui primi pazienti trattati con belimumab (un farmaco diretto contro una particolare molecola che stimola i linfociti B, approvato nel 2013) al di fuori delle rigide norme degli studi clinici (indispensabili per rendere i dati scientificamente rigorosi, ma spesso poco conformi alla realtà clinica quotidiana), confermandone l’efficacia e la sicurezza. E’ stato inoltre discusso l’annoso tema dell’utilizzo di rituximab nel lupus: si tratta di un farmaco molto potente, capace di uccidere la maggior parte dei linfociti B, conservando quelli dedicati al mantenimento della cosiddetta “memoria immunologica” (che ci protegge dalle infezioni); a dispetto delle attese e di numerose segnalazioni di singoli casi in cui il farmaco aveva funzionato, due grandi studi clinici hanno apparentemente stroncato l’idea di utilizzare con successo il farmaco soprattutto nei casi più gravi della malattia, aprendo un acceso dibattito tra gli studiosi; tuttavia un’analisi “a freddo” degli studi precedentemente citati ha rivelato la presenza di rilevanti problemi metodologici legati al numero limitato di pazienti, al breve periodo di osservazione (durante il quale non si erano ancora potuti sviluppare eventuali effetti benefici) e all’effetto confondente della tossicità da cortisone. Sono quindi stati intrapresi nuovi studi (ad esempio lo studio RITUXILUP che si svolge senza cortisone) e dai risultati preliminari i dati sembrano incoraggianti, soprattutto per quanto riguarda le temibili forme refrattarie di nefrite lupica. Nel frattempo ulteriori linee di ricerca stanno indagando l’efficacia di altri farmaci anti linfociti B come tabalumab (un farmaco simile a belimumab ma somministrabile più facilmente) o atacicept (capace di inibire due fattori stimolanti i linfociti B, ma apparentemente meno sicuro di altri farmaci). La maggior parte di questi studi si concentra comprensibilmente sul trattamento delle manifestazioni più gravi del lupus (come la nefrite) e sulla valutazione della risposta globale al trattamento; sono invece al momento meno sviluppate le linee di ricerca riguardanti le manifestazioni cutanee, forse meno rilevanti dal punto di vista della sopravvivenza, ma non della qualità di vita delle persone affette da LES. Per quanto riguarda la ricerca di base, numerosi lavori hanno mostrato come la biologia dei linfociti B nel LES risulti alterata a vari livelli, tra cui: a) il processo di sviluppo iniziale del sistema immunitario (durante il quale verrebbe meno la capacità di eliminare cellule potenzialmente nocive); b) la risposta dei linfociti B a fattori stimolanti come BAFF (il target di belimumab) o APRIL; c) l’interazione con altri tipi cellulari. Il gruppo degli immunologi dell’Università di Brest (Francia) ha presentato una serie di dati riguardanti un sottotipo di linfociti B detti linfociti B regolatori (in analogia con un simile sottotipo di linfociti T, precedentemente descritto) in quanto capaci di attenuare il processo infiammatorio al suo esordio. In particolare è stato mostrato come nei soggetti affetti da LES sia riscontrabile un deficit funzionale di linfociti B regolatori. Le recenti scoperte riguardanti la biologia di questi particolari linfociti potrebbero aprire la strada a nuove terapie, che possano selettivamente bloccare i linfociti B classici, a comportamento più spiccatamente nocivo, risparmiando o addirittura stimolando quelli a comportamento antinfiammatorio. Alte comunicazioni hanno invece trattato il ruolo dei linfociti T nella patogenesi del lupus, mostrando ad es. che nel lupus i linfociti T tendono ad attivarsi più facilmente grazie al fatto che le strutture preposte alla ricezione dei segnali stimolanti sulla superficie della cellula si aggregano più facilmente del dovuto potenziandosi l’un l’altra. Alcuni relatori hanno invece esposto dati riguardanti alterazioni dell’immunità innata (ovvero della componente più primitiva e sconosciuta del sistema immunitario) nell’ambito patologia lupica, sottolineando tuttavia la potenziale utilità di tali alterazioni (ad es. l’aumentata presenza della molecola HMGB1 nelle urine dei pazienti con nefrite lupica) come indicatori precoci di attività di malattia o come potenziali bersagli terapeutici. Addirittura alcuni lavori hanno suggerito la possibilità di modulare l’attività di alcune componenti fondamentali dell’immunità innata, come le cosiddette cellu-

le dendritiche (che “mostrano” al sistema immunitario le sostanze contro le quali esso deve dirigersi), in funzione dello spegnimento piuttosto che dell'esacerbazione della risposta infiammatoria. Non sono mancati interventi riguardanti la genetica del LES e le differenze interetniche tra pazienti affetti da lupus: numerosi studi hanno ad esempio dimostrato che in media il carico di malattia è significativamente più basso nei caucasici rispetto a afroamericani o amerindi; tale situazione riflette in parte discrepanze tuttora non risolte nell'accesso a servizi sociosanitari da parte delle diverse etnie, in parte a differenze nel background genetico. Tuttavia le differenze tra etnie rispetto al tasso di mortalità sembrano unicamente correlate al grado di povertà di cui sono portatrici le diverse etnie più che a fattori genetici. Altri lavori hanno mostrato come la complessità del background genetico che caratterizza i pazienti con LES si rifletta nel fatto che le differenze di espressione di una serie di geni legati all'infiammazione tra diverse cellule di individui dello stesso gruppo etnico superino quelle riscontrabili tra diversi gruppi etnici (comunque molto rilevanti).

*Dott. Ramirez Giuseppe*

## **ASSISTENZA LUPUS CLINIC presso il Policlinico Umberto I di Roma**

Roma, 03 Dicembre 2013

La Lupus Clinic della Sapienza Università di Roma – Policlinico Umberto I, ambulatorio dedicato alla diagnosi e cura del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS), attiva dall'Ottobre 2008, ha compiuto 5 anni.

Il sostegno che il Gruppo Italiano LES ha fornito alla nostra Lupus Clinic dal 2010 ad oggi ci ha permesso di assicurare un numero sempre crescente di accessi ambulatoriali (1298 visite negli ultimi 12 mesi) ed una reperibilità telefonica che ci consente di essere vicini ai pazienti affetti da LES.

In questi anni, l'interesse suscitato dalle attività della nostra Lupus Clinic e dalla ricerche condotte sul Lupus ha fatto sì che specialisti reumatologi e giovani reumatologi in formazione si siano avvicinati alla gestione quotidiana dei pazienti affetti da LES e APS. Ad oggi, l'equipe si avvale della collaborazione di medici specialisti, dottorandi e specializzandi in reumatologia, ognuno dei quali aggiunge specifiche competenze – come l'ecografia articolare e la capillaroscopia - all'attività ambulatoriale “di routine”.

Grazie all'entusiasmo dei medici coinvolti nelle attività della Lupus Clinic, dallo scorso anno abbiamo ripreso ad organizzare incontri medici-pazienti, momenti di condivisione essenziali per far luce su aspetti più o meno noti della malattia.

Nel 2013 è stato registrato ed è entrato nei prontuari italiani il primo farmaco biologico per il Lupus: il Benlysta. La Lupus Clinic della Sapienza si è organizzata per garantire l'accesso alla terapia con farmaci biologici nell'ambito di un ambulatorio settimanale dedicato alla somministrazione per infusione endovenosa degli stessi.

Infine, un accenno sulle attività di ricerca svolte nell'ambito della Lupus Clinic.

Negli ultimi anni il nostro gruppo ha pubblicato numerosi articoli originali su riviste scientifiche internazionali, oltre che abstract accettati come poster o comunicazione orale nei congressi di reumatologia italiani ed europei ed ha partecipato alla sperimentazione clinica di nuovi farmaci biologici per il Lupus.

Anche in questo aspetto il Gruppo italiano LES è stato vicino alla Lupus Clinic Roma Sapienza e ha favorito la crescita di giovani reumatologi in formazione supportandone la partecipazione a congressi internazionali di reumatologia e corsi sul Lupus.

Infine la Lupus Clinic della Sapienza fa parte di gruppi di studio sul Lupus sia nazionali che internazionali.

*Direttore Prof. Guido Valesini  
Direzione 06. 4997.4631*