

FORMAZIONE:
SCADENZA BANDO 30/04/2017

**Sostegno economico a giovani medici italiani
per partecipare a EULAR 2017
Madrid 14-17 Giugno 2017**

Vincitrice:

Dott.ssa Roberta Gualtierotti, Milano



Nata a Milano il 02/09/1983. Dopo la maturità classica ha frequentato la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano. Nel 2005, studentessa al 4° anno di Medicina e Chirurgia, inizia a frequentare il reparto di Reumatologia. Si laurea il 19/7/2007 con 110/110 e lode presso l'Università di Milano. Si specializza in Reumatologia il 3/6/2013 con 70/70 e lode presso l'Università di Milano. Consegue il titolo di Dottore di Ricerca in Patologia e Neuropatologia Sperimentali presso l'Università di Milano il 18/2/2016. Ha sempre svolto attività assistenziale e di ricerca con particolare interesse verso le connettiviti. Da novembre 2013, grazie ad una borsa finanziata dal Gruppo LES Italiano, si occupa in prima persona della gestione ambulatoriale dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico presso la Lupus Clinic del Reparto di Reumatologia, sotto la guida del Prof. P.L. Meroni. Dal 2016 è membro del Gruppo LES Lombardia (responsabile Lucia Di Bernardo), con cui collabora per l'organizzazione di eventi e incontri medico-pazienti finalizzati a informare i pazienti e aumentare la partecipazione alle iniziative del Gruppo LES. Da aprile 2017 è titolare di un assegno di Ricerca presso l'Università di Milano per il progetto "Nanoparticelle selettivamente veicolate: un innovativo approccio terapeutico nella sindrome da anti-fosfolipidi trombotica". È autrice e co-autrice di numerose pubblicazioni su riviste indicizzate e peer-reviewed nazionali e internazionali e capitoli di libri.

ti da Lupus Eritematoso Sistemico presso la Lupus Clinic del Reparto di Reumatologia, sotto la guida del Prof. P.L. Meroni. Dal 2016 è membro del Gruppo LES Lombardia (responsabile Lucia Di Bernardo), con cui collabora per l'organizzazione di eventi e incontri medico-pazienti finalizzati a informare i pazienti e aumentare la partecipazione alle iniziative del Gruppo LES. Da aprile 2017 è titolare di un assegno di Ricerca presso l'Università di Milano per il progetto "Nanoparticelle selettivamente veicolate: un innovativo approccio terapeutico nella sindrome da anti-fosfolipidi trombotica". È autrice e co-autrice di numerose pubblicazioni su riviste indicizzate e peer-reviewed nazionali e internazionali e capitoli di libri.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

Analisi della regolazione purinergica delle cellule T helper follicolari in pazienti con lupus eritematoso sistemico

Il Lupus eritematoso sistemico è una malattia cronica infiammatoria. L'attivazione incontrollata di alcune cellule, le T helper follicolari (Tfh), negli organi linfatici periferici è probabilmente implicata nello sviluppo della malattia, in particolare per via dell'attivazione di cellule B autoreattive e la conseguente produzione di autoanticorpi. L'attivazione di queste cellule (le Tfh) dipen-

de anche dal controllo mediato dal recettore purinergico P2X7 da parte dell'ATP extracellulare. Il recettore purinergico P2X7 è un canale ionico non-selettivo che, in presenza di alte concentrazioni o di stimolo prolungato con ATP, apre un poro sulla membrana cellulare che porta ad una morte cellulare "programmata". Nei modelli animali di LES sperimentale nei topi (LES murino), gli animali

che non hanno questo recettore perché geneticamente modificati hanno un decorso di malattia significativamente peggiore.

La presenza di numerose cellule Tfh circolanti (cTfh) è stata correlata con aumentati livelli di autoanticorpi e manifestazioni cliniche più gravi sia nei modelli di LES murino sia nel LES umano.

Il nostro scopo era di indagare il possibile ruolo del recettore P2X7 nel causare l'aumento di cTfh in una coorte di pazienti con LES. Come controlli abbiamo scelto pazienti con sindrome primaria da anticorpi antifosfolipidi (PAPS) e controlli sani.

Abbiamo sottoposto il progetto al nostro Comitato Etico e, previo consenso informato, abbiamo reclutato 42 pazienti con LES attivo (SLEDAI >4), 14 pazienti con PAPS e 34 controlli sani dello stesso sesso ed età. Abbiamo valutato nel tempo gli effetti della stimolazione del recettore P2X7 con l'agonista BzATP e se vi fosse una correlazione tra numero di cellule Tfh e permeabilità (segno di morte cellulare). Inoltre abbiamo analizzato la sensibilità a BzATP delle cellule CD4 naïve (cioè non completamente mature) e la loro capacità di differenziarsi in cellule Tfh in presenza di una miscela di agenti che stimolano la differenziazione in Tfh (attivina A e IL-12), con o senza BzATP.

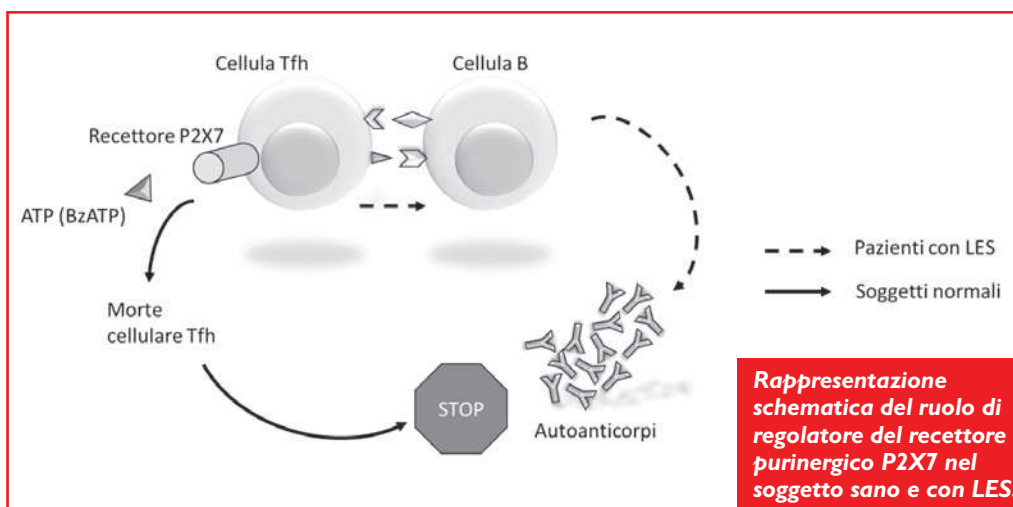
In accordo con gli studi precedenti, abbiamo trovato un numero maggiore di cellule Tfh

circolanti rispetto ai controlli sani (significatività statistica elevata $p < 0.0001$). L'analisi della morte cellulare indotta da BzATP ha rivelato un'aumentata resistenza alla morte cellulare mediata da P2X7 nei pazienti con LES rispetto ai controlli sani e ai pazienti con PAPS. Inoltre abbiamo trovato una correlazione significativa tra la percentuale di cTfh e il numero di cellule che rispondono al segnale di morte cellulare programmata. Anche gli esperimenti di differenziazione delle cellule Tfh da cellule CD4 naïve ha mostrato l'assenza di risposta all'inibizione con BzATP, quando venivano utilizzate cellule naïve da pazienti con LES.

In conclusione, abbiamo trovato che:

- le cellule Tfh circolanti sono significativamente più numerose in pazienti con LES rispetto ai pazienti affetti da PAPS o ai controlli sani;
- il numero eccessivo di cellule Tfh è correlato con una ridotta sensibilità alla morte cellulare mediata dal recettore purinergico P2X7;
- la regolazione inefficace è evidente anche in corso di differenziazione a partire da cellule naïve isolate da pazienti con LES.

Nel complesso, questi dati suggeriscono per la prima volta che i pazienti affetti da LES presentano un difetto selettivo del controllo della differenziazione e dell'espansione delle cellule Tfh mediato dal recettore purinergico P2X7.



RELAZIONE SULLA PARTECIPAZIONE AL CONGRESSO

Nuovi criteri classificativi per il LES. Il Prof. M. Aringer (Dresda, Germania), ha presentato a nome dello SLE Classification Criteria Steering Committee un nuovo set di criteri che sarà selezionato in base alle evidenze e all'opinione di esperti internazionali. Successivamente questi criteri saranno confrontati con i precedenti dell'American College of Rheumatology (ACR) e Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) in una popolazione molto ampia di pazienti con LES e in pazienti con condizioni che possono mimare il LES. I nuovi criteri avranno un "peso", questo significa ad esempio che avere un numero basso di linfociti avrà un peso diverso rispetto ad avere (avuto) un rash malare a farfalla. Inoltre sarà condizione necessaria avere una positività per anticorpi ANA confermata in più misurazioni. L'obiettivo è quello di ottenere criteri validi ed efficaci anche nelle fasi precoci di malattia (senza dimenticare che la diagnosi è sempre basata sulla clinica e che questi sono criteri classificativi, non diagnostici).

Il Prof. P.L. Meroni (Lupus Clinic ASST Pini, Milano), con la presentazione **Advanced APS criteria 2016/2017** ha esposto i principali limiti degli attuali criteri e le controversie che riguardano l'introduzione o meno nei criteri classificativi di alcune manifestazioni cliniche della sindrome e di alcuni test di laboratorio attualmente utilizzati solo in campo di ricerca. Nella sessione **Which target / outcome is more relevant in the management of SLE?** il Prof. C. Chizzolini (Ginevra, Svizzera), ha presentato un excursus dei principali target cellulari e molecolari emersi negli ultimi anni, ma ha anche sottolineato la necessità di ampliare l'armamentario a disposizione dei reumatologi per la cura del LES e come ciò sia possibile sviluppando la ricerca di base (ricerca di laboratorio pre-clinica). Molto attuale l'argomento della **medicina personalizzata** per scegliere la migliore terapia per ciascun paziente (ad esempio sulla base dello studio dei geni espressi da ogni singolo paziente). In un'altra sessione, il Prof. Lipsky (Charlottesville, USA) ha spiegato come negli ultimi anni la disponibilità di tecniche accurate di analisi dei cosiddetti **"Big data"** (grandi dati, in particolare quelli

che possono emergere dal sequenziamento di un intero genoma in una popolazione) ha permesso di trarre numerose informazioni per comprendere i meccanismi della malattia.

Il Prof. M. Schneider (Duesseldorf, Germania) ha proposto un interessante punto di vista clinico, ovvero che la valutazione di efficacia non dovrebbe prescindere dalla **qualità di vita espressa dal paziente**, auspicando che questionari specifici e misure di qualità della vita compilati dai pazienti (**patient-reported outcomes**) entrino sempre più a far parte delle misure utili a valutare l'efficacia delle terapie. Questo concetto si lega anche alla necessità di nuove misure di attività di malattia, in particolare la **"bassa attività di malattia"**, che potrebbe essere più valida del concetto di remissione nel valutare l'efficacia dei trattamenti in una popolazione estremamente eterogenea come quella dei pazienti affetti da LES (Prof. Morand, Melbourne, Australia). Per medicina traslazionale ("from bench to bedside") si intende quella branca che si occupa in particolare di trasferire in modo diretto le ultime novità in campo di ricerca di base (laboratorio-bench) al paziente (letto del malato-bedside), ad esempio cercando nuovi target terapeutici e sviluppando farmaci diretti contro questi target. Nella sessione **Reverse translation - learning from clinical trials in SLE, Sjögren's and APS** il Prof. Isenberg (Londra, UK) ha sottolineato l'importanza anche del processo inverso: dai trial clinici di questi nuovi farmaci abbiamo imparato molte cose sul LES negli ultimi anni, permettendo ai ricercatori di perfezionare i loro studi ("from bedside to bench"). Per quanto riguarda le terapie, da una parte sono stati presentati da diversi gruppi dei dati preliminari sull'utilizzo di **nuove terapie sperimentali** in studio (low-dose IL-2, IFN-chinoidi, anti-IFN, tra le principali), dall'altra è stata confermata la **sicurezza dell'idrossiclorochina** e la sua peculiare efficacia nel ridurre il rischio di riattivazione e le co-morbidità (ad es. cardiovascolari) in uno studio di popolazione molto imponente (>4000 pazienti seguiti per 25 anni) presentato dalla Dr.ssa Bultink di Amsterdam, Paesi Bassi.