

Finanziamento di studi per la ricerca e cura del LES

RICERCA 2018

SCADENZA BANDO 8/10/2018

Finanziamento di due progetti di ricerca scientifica sul DIVERSI ASPETTI DELLA MALATTIA LUPICA dell'importo di 15.000 Euro

VERBALE COMMISSIONE GIUDICATRICE DESTINATARI: ricercatori italiani, con età inferiore/uguale a 40 anni, impegnati in studi sulla patologia lupica

La Commissione Giudicatrice per l'assegnazione dei **due Premi di 15.000 euro**, banditi dal Gruppo LES Italiano secondo quanto stabilito nella riunione del Consiglio Direttivo di Roma del 7 luglio 2018, per il finanziamento di un progetto di ricerca scientifica sui diversi aspetti della malattia lupica, si è riunita per via telematica per la valutazione dei progetti presentati.

La Commissione risulta così composta:

Sig.ra Augusta Canzona (Roma), Presidente del Gruppo LES Italiano;

Prof. Pierpaolo Dall'Aglio (Parma), Consulente Scientifico e Membro del Consiglio Direttivo del Gruppo LES Italiano;

Prof. Maurizio Cutolo (Genova) e **Prof. Mauro Galeazzi** (Siena), specialisti scelti dal Consiglio Direttivo fra i componenti del Comitato Scientifico, non coinvolti nell'ambito delle richieste pervenute.

La Commissione designa al suo interno il Prof. Dall'Aglio come Presidente e la Sig.ra Canzona quale Segretario.

La Commissione, presa visione del bando di concorso pubblicato sul sito internet del Gruppo LES Italiano all'indirizzo <https://www.lupus-italy.org/documenti/progetti.htm>, passa ad esaminare i progetti presentati dai diversi Coordinatori Scientifici e in precedenza inviati, da parte della Sig.ra Canzona, ad ogni componente della Commissione. I titoli dei progetti presentati, con il nome e l'appartenenza dei Responsabili Scientifici, sono qui sotto elencati in ordine alfabetico:

1. **“Sviluppo e validazione psicométrica di un “patient-reported outcome” (PRO) per determinare le paure nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico: il Fear Assessment in Systemic Lupus Erythematosus (FASLE) Questionnaire”** - Alessia Alunno, Università degli Studi di Perugia
2. **“Sviluppo di un pannello di biomarcatori urinari per la predizione della riaccutizzazione renale in corso di Lupus Eritematoso Sistemico: uno studio osservazionale prospettico ”** - Fasano Serena, Università degli Studi di Napoli
3. **“Vaccinoterapia mediante peptidi polimerici mimotopi dell'antigene CD 20 per il trattamento del LES in un modello murino”** - Favoino Elvira, Università degli Studi di Bari
4. **“Ruolo protettivo degli anticorpi anti PTX3 in modelli murini di autoimmunità sistemica con focus sulla glomerulonefrite lupica”** - Gatto Mariele, Università degli Studi di Padova
5. **“Studio prospettico sulla prevalenza, tipologia e fattori di rischio di eventi**

infettivi nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico” - Iuliano Anna Maria, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini di Roma

6. **“Analisi del ruolo dell’interazione fra piastrine e cellule T nella patogenesi del LES”** - Marcucci Elisa, Università di Perugia
7. **“Studio trasversale monocentrico sul ruolo dei marker del metabolismo osseo nel LES e nelle erosioni ossee in corso di artriti (Studio del ruolo dei marker di turnover osseo nelle artriti erosive in corso di LES, un aspetto misconosciuto”** - Orsolini Giovanni, Università degli Studi di Verona
8. **“Il polimorfismo funzionale BAFF-var come biomarker di risposta al trattamento anti- BAFF: Studio pilota osservazionale prospettico a 6 mesi in pazienti affetti da LES.”** - Piga Matteo, Università degli Studi di Cagliari
9. **“LES, gravidanza e microbiota: analisi del microbiota intestinale in un gruppo di pazienti in gravidanza affette da LES versus pazienti in gravidanza affette da AR e controlli sani”** - Priora Marta, Università degli Studi di Torino
10. **“Verso una Medicina di Precisione: Type I Interferon Signature in Pazienti Affetti da Lupus Eritematoso Sistemico ad Elevato Rischio”** - Sciascia Savino, Università degli Studi di Torino

La Commissione, considerati i criteri di valutazione dichiarati nel Bando, dopo ampia ed approfondita discussione, ritiene, sulla base dei giudizi espressi dai suoi componenti, di indicare quali vincitori dei Premi di 15.000 euro, banditi dal Gruppo LES Italiano, i seguenti progetti di Ricerca: “Sviluppo e validazione psicométrica di un “patient-reported outcome” (PRO) per determinare le paure nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: il Fear Assessment in Systemic Lupus Erythematosus (FASLE) Questionnaire” della **dott. Alessia Alunno** e “Il polimorfismo funzionale BAFF-var come biomarker di risposta al trattamento anti-BAFF: Studio pilota osservazionale prospettico a 6 mesi in pazienti affetti da LES.” del **dott. Matteo Piga**.

Progetto dott. Alessia Alunno

**“SVILUPPO E VALIDAZIONE PSICOMETRICA DI UN
“PATIENT-REPORTED OUTCOME” (PRO) PER DETERMINARE
LE PAURE NEI PAZIENTI AFFETTI DA LES:
IL FEAR ASSESSMENT IN SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS (FASLE) QUESTIONNAIRE”**

COORDINATORE SCIENTIFICO:

Alessia Alunno
alessia.alunno82@gmail.com

STRUTTURA:

Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia

ELENCO DELLE UNITÀ DI RICERCA

I. Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia

RIASSUNTO

Background: Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da un forte impatto sulla qualità di vita e sul benessere psico-emotivo. Ansietà e depressione sono importanti determinanti della qualità di vita nei pazienti affetti da malattie reumatiche e sembrano avere un impatto ancora più considerevole nei soggetti di età più giovane. Sebbene tali aspetti siano incorporati nei suddetti PRO, non esiste, al meglio delle nostre conoscenze, uno strumento che esplori in maniera specifica le paure dei pazienti affetti da LES. Recentemente, è stato sviluppato e validato il Fear Assessment in Inflammatory Rheumatic diseases (FAIR) questionnaire.

Obiettivi: L'obiettivo che si pone questo studio è sviluppare e validare uno strumento analogo al FAIR ma specifico per il LES (Fear Assessment in Systemic Lupus Erythematosus (FASLE) Questionnaire), con particolare attenzione all'identificazione di differenze fra il paziente giovane e il paziente adulto.

Metodi: Verrà condotto uno studio qualitativo mediante colloqui con 50 pazienti affetti da LES di diversa età e con diverse caratteristiche di malattia (es. durata, tipologia di manifestazioni). L'analisi di contenuto eseguita con software ATLAS.ti sulle trascrizioni letterarie di tali colloqui permetterà di stilare una serie di affermazioni relative alle paure espresse e quindi di definire un questionario preliminare. Il questionario verrà distribuito su scala nazionale e dai risultati raccolti, a seguito di analisi statistiche specifiche (es. analisi dei componenti principali, cluster analysis), si arriverà alla stesura del questionario definitivo.

Risultati attesi: Con il coinvolgimento diretto dei pazienti affetti da LES con diversa età e caratteristiche di malattia, in tutte le fasi di sviluppo e validazione dello strumento, potremo renderlo quanto più possibile calzante e comprensivo di tutti gli aspetti rilevanti nel contesto delle paure indotte dalla malattia e dalle sue implicazioni prognostiche e terapeutiche, e utilizzabile su larga scala nella pratica clinica.

INFORMAZIONI RELATIVE AL RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Breve curriculum vitae: La Dott.ssa Alessia Alunno si è laureata con lode in Medicina nel 2007, ha conseguito la specializzazione in Reumatologia nel 2012 ed il Dottorato di Ricerca in Biotecnologie Mediche nel 2016 presso l'Università di Perugia. Al momento attuale svolge attività clinica e di ricerca in qualità di Ricercatore in Reumatologia presso la medesima Università in convenzione con il SSN. L'attività di ricerca scientifica svolta nel corso degli anni dalla Dott.ssa Alunno si è prevalentemente focalizzata alla comprensione del ruolo patogenetico delle sottopopolazioni T e B linfocitarie in corso di sindrome di Sjögren, lupus eritematoso sistemico e artrite reumatoide e più recentemente all'identificazione degli unmet needs dei giovani pazienti affetti da malattie reumatiche con particolare attenzione ai patient reported outcomes (PRO). Tale attività si riflette in 98 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali ed in numerosi premi ottenuti a congressi nazionali ed internazionali. Inoltre la Dott.ssa Alunno è co-responsabile della 'EULAR Task Force for the Development of points to consider/recom-

mendations for including the perspective of young patients with inflammatory arthritis into patient-reported outcomes measures' e membro della 'EULAR Task Force for the update of the 2007 recommendations for the management of systemic lupus erythematosus' che attualmente sta producendo le nuove raccomandazioni EULAR per la gestione del LES. La Dott.ssa Alunno è fondatrice e attuale presidente della Commissione per i giovani reumatologi della Società Italiana di Reumatologia (SIRyoung) ed è presidente dell'EMerging EULAR Network (EMEUNET).

Pubblicazioni:

1. Di Battista M, Marcucci E, Elefante E, Tripoli A, Governato G, Zucchi D, Tani C, Alunno A. One year in review 2018: systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2018;36(5):763-777 (I.F. 3,201)
2. Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Cardiol 2018;15(1):33-44. (I.F. 15,162)
3. Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, Baldini C, Bartoloni-Bocci E, Berardicurti O, Carubbi F, Cauli A, Cervera R, Ciccia F, Cipriani P, Conti F, De Vita S, Di Benedetto P, Doria A, Drosos AA, Favalli EG, Gandolfo S, Gatto M, Grembiale RD, Liakouli V, Lories R, Lubrano E, Lunardi C, Margiotta DPE, Massaro L, Meroni P, Minniti A, Navarini L, Pendolino M, Perosa F, Pers JO, Prete M, Priori R, Puppo F, Quartuccio L, Ruffatti A, Ruscitti P, Russo B, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y, Somarakis GA, Spinelli FR, Tinazzi E, Triolo G, Ursini F, Valentini G, Valesini G, Vettori S, Vitali C, Tzioufas AG. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. Autoimmun Rev 2017;16(9):911-924 (I.F. 8,745)
4. Petrillo MG, Ronchetti S, Ricci E, Alunno A, Gerli R, Nocentini G, Riccardi C. GTR+ regulatory T cells in the treatment of autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2015;14(2):117-26 (I.F. 8,745)
5. Nocentini G*, Alunno A*, Petrillo MG, Bistoni O, Bartoloni E, Caterbi S, Ronchetti S, Migliorati G, Riccardi C, Gerli R. Expansion of regulatory GTR+CD25 low/-CD4+ T cells in systemic lupus erythematosus patients. Arthritis Res Ther 2014;16(5):444 (I.F. 4,269)

BREVE DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO SPECIFICO DI OGNI UNITÀ DI RICERCA

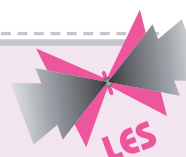
La Sezione di Reumatologia, Università di Perugia sarà responsabile dello svolgimento dell'intero progetto.

COSTO ORIENTATIVO DEL PROGETTO

15000

Aiutaci ad aiutare
i pazienti di Lupus

5x1000 a



Gruppo LES Italiano
ONLUS

CODICE FISCALE 910 194 103 30

Progetto dott. Matteo Piga

“IL POLIMORFISMO FUNZIONALE BAFF-VAR COME BIOMARKER DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO ANTI-BAFF: STUDIO PILOTA OSSERVAZIONALE PROSPETTICO A 6 MESI IN PAZIENTI AFFETTI DA LES”

TITOLO BREVE:

BAFF-var biomarker

COORDINATORE SCIENTIFICO:

Matteo Piga
matteopiga@unica.it

STRUTTURA:

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari

ELENCO DELLE UNITÀ DI RICERCA

1. Coordinatore Scientifico: Dott. Matteo Piga - U.O. Reumatologia – AOU di Cagliari e Laboratorio per la Diagnosi delle Connettiviti – Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica – Università di Cagliari - Direttore Prof Alessandro Mathieu
2. Dott.ssa Silvia Pinna – Assegnista di Ricerca - Laboratorio per la Diagnosi delle Connettiviti – Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica – Università di Cagliari – Direttore Prof Alessandro Mathieu.
3. Dott. Alberto Floris – Assegnista di Ricerca – Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica Università di Cagliari.

La sede ufficiale presso la quale dovrà eventualmente essere versato l'importo del premio è il Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica – Università di Cagliari.

RIASSUNTO

Background: Il recente riscontro di una variante del gene TNFSF13B (BAFF-var), associata ad aumentati livelli di BAFF sierico (BAFFs) e conseguentemente ad un aumento della suscettibilità allo sviluppo di LES, lascia ipotizzare una differente risposta clinica al trattamento anti-BAFF nei pazienti portatori di BAFF-var. L'ipotesi di studio è che pazienti portatori di BAFF-var, in virtù degli elevati livelli di BAFFs, siano maggiormente responsivi al trattamento anti-BAFF e subiscano maggiori modificazioni nel profilo B-cellulare periferico.

Obiettivi: Valutare l'effetto dello stato di portatore della mutazione BAFF-var sulla risposta clinica a 6 mesi in pazienti affetti da LES in trattamento con Belimumab. Un obiettivo secondario dello studio è comprendere l'influenza di BAFF-var sulle variazioni percentuali e assolute dei prodotti ad essa correlati (BAFFs, BAFF mRNA, miRNA-15a) e dei sottotipi B cellulari circolanti in corso di terapia con Belimumab.

Metodi: Venti pazienti affetti da LES, che inizieranno trattamento con Belimumab, saranno arruolati in uno studio pilota osservazionale prospettico a 6 mesi. In virtù della natura di studio pilota l'endpoint primario per la valutazione dell'efficacia del trattamento sarà costituito dall'indice validato PGA (Physician Global Assessment). Come endpoint secondari saranno utilizzati: la variazione della VAS-paziente, la variazione del dosaggio quotidiano medio di prednisone (o dosaggi equivalenti), la risposta SRI4. Le variazioni assolute e percentuali dei livelli di BAFFs, BAFF mRNA, miRNA-15a e dei sottotipi B cellulari sarà valutata al tempo 0 e dopo 2, 4, 12 e 24 settimane.

Risultati attesi: I pazienti portatori di BAFF-var avranno una migliore risposta clinica al trattamento anti-BAFF. L'analisi dei prodotti derivati di BAFF-var e delle sottopopolazioni B cellulari parteciperà a chiarire il meccanismo d'azione della risposta differenziale al trattamento anti-BAFF in pazienti portatori della BAFF-var.

INFORMAZIONI RELATIVE AL RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Breve curriculum vitae: Il Dott. Matteo Piga, nato a Cagliari il 14-9-1978, ha conseguito il Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Cagliari nel dicembre 2003 con la votazione di 110/110 e lode, menzione speciale e riconoscimento accademico e nel 2007 ha conseguito il Diploma di Specializzazione in Reumatologia dell'Università di Cagliari riportando la votazione di 50/50 e lode.

Nel biennio 2007 – 2008 ha frequentato in qualità di Research Fellow la Lupus Unit del Rayne Institute – King's College London presso il St Thomas's Hospital di Londra (Regno Unito) nell'ambito del locale postgraduate research fellowship programme.

Dal 2011 ricopre il ruolo di Ricercatore in Reumatologia (SSD MED/16) presso il Dipartimento di Scienze Mediche (oggi Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica) dell'Università di Cagliari.

I suoi principali interessi nel campo clinico e della ricerca riguardano la cura ed il sostegno dei Malati affetti da LES e lo studio dei determinanti di danno e di attività di malattia in corso di LES. Il Dott. Piga è autore di oltre 60 pubblicazioni internazionali indicizzate (PubMed, ISI) il cui ambito di interesse è quello reumatologico.

Pubblicazioni:

- 1) **Piga M**, Congia M, Gabba A, Figus F, Floris A, Mathieu A, Cauli A. *Musculoskeletal manifestations as determinants of quality of life impairment in patients with systemic lupus erythematosus.* *Lupus.* 2018 Feb;27(2):190-198. **IF 2,2**
- 2) **Piga M**, Floris A, Cappellazzo G, Chessa E, Congia M, Mathieu A, Cauli A. *Failure to achieve lupus low disease activity state (LLDAS) six months after diagnosis is associated with early damage accrual in Caucasian patients with systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Res Ther.* 2017 Nov 10;19(1):247. **IF 4,2**
- 3) Steri M, Orrù V, Idda ML, Pitzalis M, [...], **Piga M**, [...], Fiorillo E, Zoledziewska M, Cucca F. *Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk.* *N Engl J Med.* 2017 Apr 27;376(17):1615-1626. **IF 79,2**
- 4) Floris A, **Piga M**, Cauli A, Mathieu A. *Predictors of flares in Systemic Lupus Erythematosus: Preventive therapeutic intervention based on serial anti-dsDNA antibodies assessment. Analysis of a monocentric cohort and literature review.* *Autoimmun Rev.* 2016 Jul;15(7):656-63 **IF 8,7**

- 5) **Piga M**, Peltz MT, Montaldo C, Perra D, Sanna G, Cauli A, Mathieu A. Twenty-year brain magnetic resonance imaging follow-up study in Systemic Lupus Erythematosus: Factors associated with accrual of damage and central nervous system involvement. *Autoimmun Rev.* 2015 Jun;14(6):510-6. **IF 8,7**

BREVE DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO SPECIFICO DI OGNI UNITÀ DI RICERCA

Unità di ricerca 1 - U.O. Reumatologia – AOU di Cagliari - Direttore Prof Alessandro Mathieu

Dott. Matteo Piga: coordinamento scientifico del Progetto, valutazione clinico-terapeutica e selezione attiva dei pazienti, analisi critica dei risultati, data management, disseminazione e sfruttamento dei risultati.

Dott.ssa Elisabetta Chessa: preparazione documentazione utile per l'approvazione del Progetto da parte degli enti regolatori (es. Comitato Etico), segnalazione pazienti potenzialmente arruolabili, processazione iniziale dei campioni biologici, partecipazione all'analisi critica dei risultati.

Unità di ricerca 2 - Laboratorio per la Diagnosi delle Connettiviti – Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica – Università di Cagliari - Direttore Prof Alessandro Mathieu.

Dott. Matteo Piga : acquisizione dei campioni biologici.

Dott.ssa Slvia Pinna: conservazione e processazione dei campioni biologici per le indagini biomolecolari e citofluorimetriche, partecipazione all'analisi critica dei risultati.

COSTO ORIENTATIVO DEL PROGETTO

MATERIALE DI LABORATORIO

Kit ELISA (R&D) BAFF solubile	1500 Euro
Anticorpi monoclonali	2000 Euro
Kit estrazione DNA, RNA	500 Euro
Sonde TaqMAN DNA e RNA	1000 Euro
Consumabili (es. plastiche, vetreria, guanti)	700 Euro
Fluidica per citofluorimetria	300 Euro

Subtotale spese materiale di laboratorio 6000 Euro

PERSONALE A CONTRATTO

Borsa di Ricerca annuale (10 ore settimanali per 1 anno) 9000 Euro

Subtotale spese di personale 9000 Euro
Totale budget progettuale 15000 Euro