Lettera di intenti

Titolo del progetto **(max 200 characters)**: Attivazione del pathway interferonico in forme monogeniche e non di LES pediatrico ad interessamento renale.

Titolo breve **(max 50 characters)**: IFN-I pathway nella nefrite lupica pediatrica

Coordinatore scientifico:

Nome e Cognome: Carmela Errichiello

Istituzione di appartenenza: Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Qualifica professionale: Nefrologo presso SOC Nefrologia e Dialisi

Indirizzo: Viale Gaetano Pieraccini, 24, Firenze

Telefono numero: 3463577344

Fax: 055308592

E-mail: carmela.errichiello@meyer.it

Elenco delle Unità di Ricerca (Istituzione, Dipartimento, Coordinatore Scientifico)**:**

1. AOU Meyer, Firenze. SOC Nefrologia e Dialisi. Coordinatrice scientifica Dott.ssa Carmela Errichiello
2. AOU Meyer, Firenze. SOC Nefrologia e Dialisi. IntraSOC Unità malattie renali immunomediate. Prof. Augusto Vaglio
3. IRCCS Humanitas, Milano. UO Nefrologia. Dott.ssa Gabriella Moroni
4. IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC di Nefrologia, Dialisi, Trapianto. Dott. Andrea Angeletti
5. AOU Meyer, Firenze. Laboratorio Immunologia, SOC Clinica Pediatrica. Dott. Lorenzo Lodi
6. Università di Firenze. Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, "Mario Serio". Laboratorio di Nefrologia. Dott.ssa Maria Lucia Angelotti

Riassunto (max 2.000 caratteri)

Devono essere presenti le seguenti sezioni: 1. Background; 2. Obiettivi; 3. Metodi; 4. Risultati attesi

Background

Il lupus eritematoso sistemico (LES) pediatrico, rispetto al LES dell'adulto, è caratterizzato da un fenotipo più severo, con più marcate alterazioni ematologiche, neuropsichiatriche e renali. La nefrite lupica è una manifestazione cardine del LES pediatrico ed un importante fattore prognostico. Il LES pediatrico comprende forme monogeniche, alcune delle quali coinvolgono il pathway dell'interferone di tipo I (IFN-I). L'IFN-I pathway è attivo a livello renale nel LES dell'adulto e correla con l'entità del danno renale. Nel LES pediatrico, ed in particolare nella nefrite lupica, l'attivazione dell'IFN-I pathway non è mai stata studiata, né è noto se le forme monogeniche sottendano un'attivazione interferonica più spiccata. Questo dato può essere rilevante anche alla luce della disponibilità di nuovi farmaci che colpiscono selettivamente l'IFN-I pathway.

Obiettivi

Verranno caratterizzati il fenotipo clinico, gli aspetti istologici renali e l'attivazione sistemica e renale dell'IFN-I pathway nei pazienti con forme monogeniche e non di LES ad esordio pediatrico.

Metodi

Valuteremo la presenza di alterazioni genetiche coinvolte nell'IFN-I pathway con whole exome sequencing, l'amplificazione di tale via a livello del sangue periferico con la firma interferonica, e l'espressione di marcatori specifici di attivazione interferonica (MXA) sulle biopsie renali mediante microscopia confocale.

Risultati attesi

Si ipotizza che l'attivazione della via interferonica sia più marcata nelle forme monogeniche, nelle quali la risposta all'IFN-I rappresenta l'alterazione primaria e verosimilmente il meccanismo patogenico principale. Nelle forme non monogeniche si potrà evidenziare come la risposta interferonica correli con la severità del danno renale.
La dimostrazione dell'attivazione dell'IFN-I pathway potrebbe essere utilizzata come algoritmo diagnostico nelle forme pediatriche aggressive e resistenti alla terapia immunosoppressiva e rappresentare un bersaglio terapeutico.

Informazioni relative al Responsabile Scientifico del Progetto

ESPERIENZA LAVORATIVA

- 2019: Titolare di un assegno di ricerca, presso il Dipartimento di scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", in riferimento al programma "Analisi di nuovi geni responsabili di malattia in pazienti affetti da acidosi tubulare renale distale e studio del ruolo dell'AKI nello sviluppo degli RCC", con attività assistenziale autonoma presso SOC Nefrologia e dialisi dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze. Responsabile scientifico: Prof.ssa Paola Romagnani.
- 2019 a oggi: Medico Nefrologo, libero professionista, presso il reparto di Nefrologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze.
- Dal 2020 collaborazione con il Prof Augusto Vaglio nella gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti pediatrici con nefrite lupica.

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

- 2013: Laurea in medicina e Chirurgia presso l'Università degli studi di Napoli, Federico II con voto di 110/110 e lode.
- 2018: Specializzazione in Nefrologia conseguita presso l'Università di Firenze con voto di 70/70 e lode.

Pubblicazioni (fino a 5 attinenti all'area tematica del Progetto)

Palazzo V, Raglianti V, Landini S, Cirillo L, **Errichiello C**, Buti E, Artuso R, Tiberi L, Vergani D, Dirupo E, Romagnani P, Mazzinghi B, Becherucci F.
Clinical and Genetic Characterization of Patients with Bartter and Gitelman Syndrome.
Int J Mol Sci. 2022 May 18;23(10):5641.

Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, Hilbert P, Plevova P, Byers P, Cerkauskaite A, Gregory M, Cerkauskiene R, Ljubanovic DG, Becherucci F, **Errichiello C**, Massella L, Aiello V, Lennon R, Hopkinson L, Koziell A, Lungu A, Rothe HM, Hoefele J, Zacchia M, Martic TN, Gupta A, van Eerde A, Gear S, Landini S, Palazzo V, Al-Rabadi L, Claes K, Corveleyn A, Van Hoof E, van Geel M, Williams M, Ashton E, Belge H, Ars E, Bierzynska A, Gangemi C, Renieri A, Storey H, Flinter F.
Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome.
Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Jan;17(1):143-154.

Cirillo L, Ravaglia F, **Errichiello C**, Anders HJ, Romagnani P, Becherucci F.
Expectations in children with glomerular diseases from SGLT2 inhibitors.
Pediatr Nephrol. 2022 Mar 14. Online ahead of print.

Savige J, Storey H, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Renieri A, Mari F, Hilbert P, Plevova P, Byers P, Cerkauskaite A, Gregory M, Cerkauskiene R, Ljubanovic DG, Becherucci F, **Errichiello C**, Massella L, Aiello V, Lennon R, Hopkinson L, Koziell A, Lungu A, Rothe HM, Hoefele J, Zacchia M, Martic TN, Gupta A, van Eerde A, Gear S, Landini S, Palazzo V, Al-Rabadi L, Claes K, Corveleyn A, Van Hoof E, van Geel M, Williams M, Ashton E, Belge H, Ars E, Bierzynska A, Gangemi C, Lipska-Ziętkiewicz BS.
Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria.
Eur J Hum Genet 2021 Aug;29(8):1186-1197.

Cappa M, Maghnie M, Carbone V, Chioma L, **Errichiello C**, Giavoli C, Giordano M, Guazzarotti L, Klain A, Montini G, Murer L, Parpagnoli M, Pecoraro C, Pesce S, Verrina E.
Summary of Expert Opinion on the Management of Children With Chronic Kidney Disease and Growth Failure With Human Growth Hormone.
Front Endocrinol. 2020; 11:587.

Breve descrizione del contributo specifico di ogni Unità di Ricerca (max 1.400 caratteri per ciascuna Unità di Ricerca)*

Ogni unità collaborerà al progetto come segue:

1) L'unità di Nefrologia e Dialisi dell'AOU Meyer sarà impegnata nello screening e nel reclutamento dei pazienti pediatrici con nefrite lupica. La stessa unità provvederà inoltre al prelievo ematico per test genetico e per la firma interferonica, che verrà inviata al laboratorio di immunologia. Quest'unità inoltre coordinerà gli altri centri nella valutazione dell'eleggibilità dei pazienti per lo studio e nello smistamento dei vari campioni (prelievo genetico, firma interferonica e biopsia renale ai laboratori dedicati). Coordinatori: Dott.ssa Carmela Errichiello, Prof. Augusto Vaglio
2) L'Unità di Nefrologia dell'IRCCS Humanitas provvederà a reclutare i pazienti per lo studio, a effettuare i prelievi per il test genetico e la firma interferonica. Provvederà inoltre a inviare tali campioni, insieme a quello della biopsia renale, presso il centro coordinatore. Dott.ssa Gabriella Moroni
3) L'Unità di Immunologia dell'AOU Meyer si occuperà della gestione e della refertazione dei prelievi relativi alla firma interferonica. Dott. Lorenzo Lodi
4) L'Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini provvederà a reclutare i pazienti per lo studio, a effettuare i prelievi per il test genetico e la firma interferonica. Provvederà inoltre a inviare tali campioni, insieme alle biopsie renali, presso il centro coordinatore. Dott. Andrea Angeletti
5) Il laboratorio di Nefrologia dell'Università di Firenze si occuperà della processazione dei campioni bioptici renali e dell'esecuzione dell'immunofluorescenza per la valutazione dell'espressione di MXA su biopsia renale. Dott.ssa Maria Lucia Angelotti

Costo orientativo del Progetto/Provisional cost of the Project

Il budget richiesto per il progetto è di 30000 euro e verrà impiegato per le spese relative alla gestione/trasporto dei campioni, all'analisi della firma interferonica e allo studio delle biopsie renali.

Il Budget inoltre coprirà spese di pubblicazione.

TITOLO DEL PROGETTO*:* Attivazione del pathway interferonico in forme monogeniche e non di LES pediatrico ad interessamento renale

SEDE: SOC Nefrologia e Dialisi AOU Meyer, Firenze

Responsabile scientifico del progetto:
Nome e Cognome: Carmela Errichiello
Codice Fiscale: RRCCML89H60F839F
Istituzione di appartenenza: Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze
Qualifica professionale: Nefrologo presso SOC Nefrologia e Dialisi
Indirizzo: Viale Gaetano Pieraccini, 24, Firenze
Telefono numero: 3463577344
Fax numero: 055308592
E-mail: carmela.errichiello@meyer.it

Elenco pubblicazioni:

1. Palazzo V, Raglianti V, Landini S, Cirillo L, Errichiello C, Buti E, Artuso R, Tiberi L, Vergani D, Dirupo E, Romagnani P, Mazzinghi B, Becherucci F. **Clinical and Genetic Characterization of Patients with Bartter and Gitelman Syndrome**. Int J Mol Sci. 2022 May 18;23(10):5641 (IF 5.542)

2. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, Hilbert P, Plevova P, Byers P, Cerkauskaite A, Gregory M, Cerkauskiene R, Ljubanovic DG, Becherucci F, **Errichiello C**, Massella L, Aiello V, Lennon R, Hopkinson L, Koziell A, Lungu A, Rothe HM, Hoefele J, Zacchia M, Martic TN, Gupta A, van Eerde A, Gear S, Landini S, Palazzo V, Al-Rabadi L, Claes K, Corveleyn A, Van Hoof E, van Geel M, Williams M, Ashton E, Belge H, Ars E, Bierzynska A, Gangemi C, Renieri A, Storey H, Flinter F. **Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome.** Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Jan;17(1):143-154 (IF 8.23)

3. Cirillo L, Ravaglia F, **Errichiello C**, Anders HJ, Romagnani P, Becherucci F. **Expectations in children with glomerular diseases from SGLT2 inhibitors.** Pediatr Nephrol. 2022 Mar 14. Online ahead of print (IF 2.52)

4. Savige J, Storey H, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Renieri A, Mari F, Hilbert P, Plevova P, Byers P, Cerkauskaite A, Gregory M, Cerkauskiene R, Ljubanovic DG, Becherucci F, **Errichiello C**, Massella L, Aiello V, Lennon R, Hopkinson L, Koziell A, Lungu A, Rothe HM, Hoefele J, Zacchia M, Martic TN, Gupta A, van Eerde A, Gear S, Landini S, Palazzo V, Al-Rabadi L, Claes K, Corveleyn A, Van Hoof E, van Geel M, Williams M, Ashton E, Belge H, Ars E, Bierzynska A, Gangemi C, Lipska-Ziętkiewicz BS. **Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria.** Eur J Hum Genet . 2021 Aug;29(8):1186-1197 (IF 4.24)

5. Cappa M , Maghnie M, Carbone V, Chioma L , **Errichiello C**, Giavoli C , Giordano M, Guazzarotti L , Klain A , Montini G , Murer L , Parpagnoli M, Pecoraro C, Pesce S, Verrina E. **Summary of Expert Opinion on the Management of Children With Chronic Kidney**

Disease and Growth Failure With Human Growth Hormone. Front Endocrinol. 2020; 11:587 (IF 5.55)

Elenco collaboratori

Prof Augusto Vaglio. AOU MEYER, Firenze, SOC Nefrologia e Dialisi, IntraSOC Unità malattie renali immunomediate. Sarà impegnato nel coordinare, insieme al responsabile scientifico, lo screening e il reclutamento dei pazienti pediatrici con nefrite lupica in base ai criteri di inclusione previsti dallo studio. Si interfaccerà con gli altri centri per la valutazione dell'eleggibilità dei pazienti e lo smistamento dei vari campioni. Provvederà inoltre al prelievo ematico per test genetico e per la firma interferonica, che verrà inviata al laboratorio di immunologia.

1. Lodi L, Mastrolia MV, Bello F, Rossi GM, Angelotti ML, Crow YJ, Romagnani P, **Vaglio A**. **Type I interferon-related kidney disorders.** Kidney Int. 2022 Jun;101(6):1142-1159 (IF 10.612)
2. Angeletti A, Bruschi M, Moroni G, Sinico RA, Franceschini F, Fredi M, **Vaglio A,** Cavagna L, Petretto A, Pratesi F, Migliorini P, Locatelli F, Pazzola G, Pesce G, Bagnasco M, Manfredi A, Ramirez GA, Esposito P, Murdaca G, Negrini S, Cipriani L, Trezzi B, Emmi G, Cavazzana I, Binda V, d'Alessandro M, Fenaroli P, Pisani I, Garibotto G, Montecucco C, Santoro D, Scolari F, Volpi S, Mosca M, Tincani A, Candiano G, Prunotto M, Verrina E, Ravelli A, Ghiggeri GM. **Second Wave Antibodies in Autoimmune Renal Diseases: The Case of Lupus Nephritis**. J Am Soc Nephrol. 2021 Oct 1;32(12):3020–3 (IF 10.121)
3. Fenaroli P, Rossi GM, Angelotti ML, Antonelli G, Volpi S, Grossi A, Delsante M, Lodi L, Landini S, Romagnani P, **Vaglio A. Collapsing Glomerulopathy as a Complication of Type I Interferon-Mediated Glomerulopathy in a Patient with RNASEH2B-Related Aicardi-Goutières Syndrome**. Am J Kidney Dis. 2021 Nov;78(5):750-754 (IF 8.860)
4. **Vaglio A**, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghiggeri GM, Moroni G. **Drug-induced lupus: Traditional and new concepts**. Autoimmun Rev. 2018 Sep;17(9):912-918 (IF 9.754)
5. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, Raffiotta F, Zen M, Costantini G, Urban ML, Pieruzzi F, Messa P, **Vaglio A,** Sinico RA, Doria A. **Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis.** Ann Rheum Dis. 2018 Sep;77(9):1318-1325 (IF 19.103)

Dott.ssa Gabriella Moroni. IRCCS Humanitas, Milano. Provvederà a reclutare i pazienti per lo studio, a effettuare i prelievi per il test genetico e la firma interferonica. Provvederà inoltre a inviare tali campioni, insieme a quello della biopsia renale presso il centro coordinatore.

1. Angeletti A, Bruschi M, **Moroni G**, Sinico RA, Franceschini F, Fredi M, Vaglio A, Cavagna L, Petrtto A, Pratesi F, Migliorini P , Locatelli F, Pazzola G , Pesce G, Bagnasco M, Manfredi A, Ramirez GA, Esposito P, Murdaca G, Negrini S, Cipriani L, Trezzi B, Emmi G, Cavazzana I, Binda V, D'Alessandro M, Fenaroli P, Pisani I, Garibotto G, Montecucco C, Santoro D, Scolari F, Volpi S, Mosca M, Tincani A, Candiano G, Prunotto M, Verrina E, Ravelli A, Ghiggeri GM. **Second Wave Antibodies in Autoimmune Renal Diseases: The Case of Lupus Nephritis**. J Am Soc Nephrol. 2021 Oct 1;32(12):3020-3 (IF 10.121)

2. **Moroni G**, Ponticelli C. **AURORA 1 reports efficacy of voclosporin in lupus nephritis.** Nat Rev Nephrol. 2021 Oct;17(10):637-638 (IF 12.26)

3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau FA, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks SD, **Moroni G**, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen JS, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE, Teng YKO, van Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas. **2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis**. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):713-723 (IF 19.103)

4. **Moroni G**, Gatto M, Tamborini F, Quaglini S, Radice F, Saccon F, Frontini G, Alberici F, Sacchi L, Binda V, Trezzi B, Vaglio A, Messa P, Sinico RA, Doria A. **Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis**. Ann Rheum Dis. 2020 Aug;79(8):1077-1083 (IF 19.103)

5. **Moroni G**, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, Raffiotta F, Zen M, Costantini G, Urban ML, Pieruzzi F, Messa P, Vaglio A, Sinico RA, Doria A. **Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis.** Ann Rheum Dis. 2018 Sep;77(9):1318-1325 (IF 19.103)

Dott. Andrea Angeletti. IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. di Nefrologia, Dialisi, Trapianto. Provvederà a reclutare i pazienti per lo studio, a effettuare i prelievi per il test genetico e la firma interferonica. Provvederà inoltre a inviare tali campioni, insieme a quello della biopsia renale presso il centro coordinatore.

1. **Angeletti** A, Migliorini A, Bruschi M, Pratesi F, Candiano G, Prunotto M, Verrina E, Ghiggeri GM. **Anti-alpha enolase multi-antibody specificity in human diseases. Clinical significance and molecular mechanisms**. Autoimmun Rev. 2021 Dec;20(12):102977 (IF 9.754)

2. **Angeletti A**, Bruschi M, Moroni G, Sinico RA, Franceschini F, Fredi M, Vaglio A, Cavagna L, Petrtto A, Pratesi F, Migliorini P , Locatelli F, Pazzola G , Pesce G, Bagnasco M, Manfredi A, Ramirez GA, Esposito P, Murdaca G, Negrini S, Cipriani L, Trezzi B, Emmi G, Cavazzana I, Binda V, d'Alessandro M, Fenaroli P, Pisani I, Garibotto G, Montecucco

C, Santoro D , Scolari F, Volpi S, Mosca M, Tincani A, Candiano G , Prunotto M, Verrina E, Ravelli A , Ghiggeri GM. **Second Wave Antibodies in Autoimmune Renal Diseases: The Case of Lupus Nephritis**. J Am Soc Nephrol. 2021 Oct 1;32(12):3020-3 (IF 10.121)

3. Guglielmo C, Bin S, Cantarelli C, Hartzell S, **Angeletti A**, Donadei C, Cumpelik A , Anderson L, Cody E, Sage PT, La Manna G, Fiaccadori E, Heeger PS, Cravedi P. **Erythropoietin Reduces Auto- and Alloantibodies by Inhibiting T Follicular Helper Cell Differentiation.** J Am Soc Nephrol. 2021 Oct;32(10):2542-2560 (IF 10.121)

4. Bruschi M, Moroni G, Sinico RA, Franceschini F, Fredi M, Vaglio A, Cavagna L, Petretto A, Pratesi F, Migliorini P, Locatelli F, Pazzola G, Pesce G, Bagnasco M, Manfredi A, Ramirez GA, Esposito P, Murdaca D, Negrini S, Cipriani L, Trezzi B,Emmi G, Cavazzana I, Binda V, D'Alessandro M, Fenaroli P, Pisani I, Garibotto G, Montecucco C, Santoro D, Scolari F, Volpi S, Mosca M, Tincani A, Candiano G, Prunotto M, Verrina E , **Angeletti A**, Ravelli A, Ghiggeri GM.**Serum IgG2 antibody multicomposition in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis (Part 1): cross-sectional analysis.** Rheumatology (Oxford). 2021 Jul 1;60(7):3176-3188 (IF 7.58)

5. Bruschi M, Moroni G, Sinico RA, Franceschini F, Fredi M, Vaglio A, Cavagna L, Petretto A, Pratesi F, Migliorini P, Locatelli F, Pazzola G, Pesce G, Bagnasco M, Manfredi A, Ramirez GA, Esposito P, Murdaca D, Negrini S, Cipriani L, Trezzi B,Emmi G, Cavazzana I, Binda V, D'Alessandro M, Fenaroli P, Pisani I, Garibotto G, Montecucco C, Santoro D, Scolari F, Volpi S, Mosca M, Tincani A, Candiano G, Prunotto M, Verrina E **, Angeletti A**, Ravelli A, Ghiggeri GM. **Serum IgG2 antibody multi-composition in systemic lupus erythematosus and in lupus nephritis (Part 2): prospective study**. Rheumatology (Oxford). 2021 Jul 1;60(7):3388-3397 (IF 7.58)

Dott. Lorenzo Lodi. AOU MEYER, Firenze. Unità di Immunologia, SOC Clinica Pediatrica. *S*i occuperà della gestione e della refertazione dei prelievi relativi alla firma interferonica

1. **Lodi L**, Mastrolia MV, Bello F, Rossi GM, Angelotti ML, Crow YJ, Romagnani P, Vaglio A. **Type I interferon-related kidney disorders**. Kidney Int. 2022 Jun;101(6):1142-1159 (IF 10.612)

2. **Lodi L,** Mordiondo M, Pucci A, Pisano L, Indolfi G, Azzari C. **Chronic Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in the Immunocompromised Patient: New Challenges and Urgent Needs**. Clin Infect Dis. 2022 Feb 11;74(3):553 (IF 9.079)

3. Fenaroli P, Rossi GM, Angelotti ML, Antonelli G, Volpi S, Grossi A, Delsante M**, Lodi L**, Landini S, Romagnani P, Vaglio A**. Collapsing Glomerulopathy as a Complication of Type I Interferon-Mediated Glomerulopathy in a Patient with RNASEH2B-Related Aicardi-Goutières Syndrome**. Am J Kidney Dis. 2021 Nov;78(5):750-754 (IF 8.860)

4. **Lodi L**, Melki I, Bondet V, L Seabra, Rice GI, Carter E, Lepelley A, Martin-Niclós MJ, Al Adba B , Bader-Meunier B, Barth M, Blauwblomme T, Bodemer C, Boespflug-Tanguy O, Dale RC, Desguerre I, Ducrocq C, Dulieu F, Dumaine C, Pierre Ellul , Hadchouel A, Hentgen V , Hié M, Hully M, Jeziorski E, Lévy R, Mochel F, Orcesi

S , Passemard S, Pouletty M, Quartier P, Renaldo F, Seidl R, Shetty JB, Neven B, Blanche S, Duffy D, Crow YJ, Frémond ML. **Differential Expression of Interferon-Alpha Protein Provides Clues to issue Specificity Across Type I Interferonopathies.** J Clin Immunol. 2021 Apr;41(3):603-609 (IF 8.39)

5. **Lodi L**, Ricci S, Romano F, Ghiori F, Canessa C, Lippi F, Bianchi L, Azzari C. **Newborn screening for PIDs using both TREC and KREC identifies late occurrence of B cells**. Pediatr Allergy Immunol. 2017 Aug;28(5):498-50 (IF 6.377)

Dott.ssa Maria Lucia Angelotti. Università di Firenze. Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, "Mario Serio". Laboratorio di Nefrologia. Si occuperà della processazione dei campioni bioptici renali e dell'esecuzione dell'immunofluorescenza per la valutazione dell'espressione di MXA su biopsia renale.

1. Lodi L, Mastrolia MV, Bello F, Rossi GM, **Angelotti ML**, Crow YJ, Romagnani P, Vaglio A. **Type I interferon-related kidney disorders**. Kidney Int. 2022 Jun;101(6):1142-1159 (IF 10.612)
2. Fenaroli P, Rossi GM, **Angelotti ML**, Antonelli G, Volpi S, Grossi A, Delsante M**,** Lodi L, Landini S, Romagnani P, Vaglio A**. Collapsing Glomerulopathy as a Complication of Type I Interferon-Mediated Glomerulopathy in a Patient with RNASEH2B-Related Aicardi-Goutières Syndrome**. Am J Kidney Dis. 2021 Nov;78(5):750-754 (IF 8.860)
3. Motrapu M, Świderska MK, Mesas I, Marschner JA, LE Y, Martinez Valenzuela L, FU J, Lee K, **Angelotti ML**, Antonelli G, Romagnani P, Anders HJ, Anguiano L. **Drug Testing for Residual Progression of Diabetic Kidney Disease in Mice Beyond Therapy with Metformin, Ramipril, and Empagliflozin**. J Am Soc Nephrol. 2020 (IF 10.12)
4. Peired AJ, Antonelli G, **Angelotti ML,** Allinovi M, Guzzi F, Sisti A, Semeraro R, Conte C, Mazzinghi B, Nardi S, Melica ME, De Chiara L, Lazzeri E, Lasagni L, Lottini T, Landini S, Giglio S, Mari A, Di Maida F, Antonelli A, Porpiglia F, Schiavina R, Ficarra V, Facchiano D, Gacci M, Serni S, Carini M, Netto GJ, Roperto RM, Magi A, Christiansen CF, Rotondi M, Liapis H, Anders HJ, Minervini A, Raspollini MR, Romagnani P. **Acute kidney injury promotes development of papillary renal cell adenoma and carcinoma from renal progenitor cells**. Sci Transl Med. 2020 Mar 25;12(536):eaaw6003 (IF 17.99)
5. Romagnani P, Giglio S, **Angelotti ML**, Provenzano A, Becherucci F, Mazzinghi B, Müller S, Amann K, Weidenbusch M, Romoli S, Lazzeri E, Anders HJ. **Next generation sequencing and functional analysis of patient urine renal progenitor-derived podocytes to unravel the diagnosis underlying refractory lupus nephritis**. Nephrol Dial Transplant. 2016 Sep;31(9):1541-5 (IF 5.99)

Consenso al trattamento dei dati personali:

Rilascio l'autorizzazione al trattamento dei miei dati personali, ai sensi del Regolamento UE 2016/679 per i fini e gli usi consentiti dalla legge.

Sede ufficiale presso la quale versare il premio

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze.

Premesse

Il lupus eritematoso sistemico (LES) si configura come una malattia autoimmune estremamente eterogenea che coinvolge diversi organi o apparati. La sua prevalenza è stimata tra i 20 e i 150 casi su 100,000 persone, arrivando fino a 500,000 pazienti in Europa e 250,000 negli USA[1,2], con una netta predominanza del sesso femminile. L'incidenza e la prevalenza risultano inoltre maggiori nei pazienti asiatici, africani e ispanici; l'esordio precoce della malattia si caratterizza per una spiccata attività e maggiore serverità[2]. Il tasso di sopravvivenza a 10 anni e di circa il 70%[1]. Le manifestazioni cliniche includono sintomi costituzionali, rash e artrite fino ad arrivare a quadri più severi caratterizzati da marcata citopenia, interessamento renale e coinvolgimento del sistema nervoso[2].

Il lupus eritematoso sistemico a insorgenza pediatrica (Childhood-onset systemic lupus erythematosus**,** *c*SLE**)** coinvolge circa il 15-20% dei pazienti con LES[3]. L'incidenza è riportata tra 0.36-2.5 per 100,000 soggetti <18 anni, con una prevalenza di 1.89-34.1 per 100,000 in questa popolazione[3]. La maggior parte degli studi riportano un'età media di insorgenza del cSLE intorno agli 11-12 anni mentre è molto raro l'esordio sotto i 5 anni di età[4]. In quest'ultimo caso i pazienti hanno una presentazione molto spesso atipica, una malattia dal decorso più grave e una prognosi peggiore[3].

Il *c*SLE presenta un pattern più severo di malattia con aumentata frequenza di alterazioni ematologiche, neuropsichiatriche, cutanee, chilblain, anemia emolitica e interessamento renale[5]. Queste forme sono spesso aggressive e mostrano una scarsa risposta alla terapia immunosoppressiva, con conseguente più elevata morbilità e mortalità[3].

Nell'ambito del *c*SLE esistono forme monogeniche, causate cioè da mutazioni di singoli geni, che sono in genere coinvolti nel pathway del complemento, nella clearance delle cellule apoptotiche, degli acidi nucleici e degli immunocomplessi. Queste alterazioni sfociano nella produzione di autoanticorpi che attivano il processo infiammatorio, nel quale gioca un ruolo dominante la produzione di interferone di tipo I (IFN-I)[3,6].

Studi di associazione genome-wide (Genome-Wide Association Studies, GWAS) hanno identificato più di 90 loci associati a LES che conferiscono una certa suscettibilità alla malattia e più di 30 genotipi che coinvolgono rare varianti che codificano per proteine correlate al metabolismo del DNA[7]. Nel contesto delle forme monogeniche si distinguono quelle caratterizzate da mutazioni definite come "convenzionali", che comprendono cioè alterazioni in geni del complemento come quelle che portano a deficit di C1q (es *C1QA, C1QB, CIQC*), C2, C4[5], mutazioni in geni che influenzano la riparazione, la degradazione e il sensing degli acidi nucleici (*TREX1, DNASE1L3*), quelle che interferiscono con i checkpoint delle cellule B (*PRKCD; RAG2*)[8] e forme che sono strettamente collegate alla via dell'IFN-I (*SAMHD1, RNASEH2ABC, ADAR1, IFIH1, ISG15, ACP5, TMEM173*)[6,9,8]. Queste ultime determinano un'upregolazione dell'IFN-I pathway, che si traduce in una up-regolazione dei geni indotti dall'IFN-I (cosiddetta "firma interferonica"), con conseguente importante infiammazione sistemica e in fenotipi clinici lupus-like[3]. Circa il 50%-75% dei pazienti adulti e fino al 90% dei pazienti pediatrici con LES mostra un'aumentata espressione dei geni regolati dall'IFN-I[9]. Alti livelli di interferone sono associati ad un'incrementata attività della malattia, a rischio di recidive e specifiche manifestazioni del LES quali l'interessamento renale[6]. Solo una piccola parte di pazienti con LES (circa 1-4%) risulta portatrice di mutazioni monogeniche

causative di malattia[3]. Attualmente non è nota la frequenza di queste forme nella popolazione pediatrica.

Una delle manifestazioni più severe del LES è rappresentata dal coinvolgimento renale, che risulta anche un importante fattore prognostico. La nefrite lupica istologicamente accertata è presente nel 50-82% dei casi pediatrici, rispetto al 20-40% degli adulti[10]. Più del 90% dei pazienti pediatrici sviluppa nefrite lupica entro due anni dalla diagnosi[11]. Inoltre, il tasso di mortalità dei pazienti pediatrici con nefrite lupica, confrontato con quello di bambini sani, è 19 volte maggiore[11]. I "flare renali" sono presenti in 1/3 dei casi con un 15% di pazienti che progredisce verso una CKD (chronic kidney disease) avanzata (stadio 5). Le forme proliferative risultano avere una prognosi peggiore e una maggiore progressione verso la CKD[3]. Da un punto di vista clinico i pazienti possono presentarsi con ematuria sintomatica, proteinuria da lieve a marcata fino alla sindrome nefrosica, glomerulonefrite rapidamente progressiva, insufficienza renale acuta e/o cronica.[11] Nel contesto delle *c*SLE monogenico diversi sono i casi di nefrite lupica descritti associati a sintomi sistemici ad insorgenza molto precoce (<5 anni)[3,12,13]. Nelle forme monogeniche l'interessamento renale può estrinsecarsi con forme di tipo proliferativo, mediate da immmunocomplessi[6], che rientrano nello spettro "classico" della nefrite lupica oppure con forme atipiche tipo glomerulonefriti pauci-immuni ANCA associate[6]. Diversi studi sulla nefrite lupica hanno mostrato una forte associazione tra la firma interferonica e la presenza e il grado di attività dell'interessamento renale. Nei glomeruli e nel tubulo renale di pazienti con LES naïve (non ancora sottoposti a terapia immunosoppressiva) con malattia attiva, si osserva un'espressione di proteine indotte dall'IFN-I quali MXA più forte rispetto a quella di pazienti trattatti.[6,15]

Nel tessuto renale l'IFN-β (una delle isoforme di IFN-I insieme all'IFN-α) può indurre la morte dei podociti e aumentare la permeabilità cellulare, mentre sia l'IFN-α che l'IFN-β possono sopprimere la differenziazione delle cellule progenitrici renali in podociti maturi, con conseguente perdita podocitaria, proteinuria e ridotta riparazione glomerulare. Nel loro insieme, queste osservazioni suggeriscono che l'IFN-I è importante sia nel processo infiammatorio che nello sviluppo del danno nella nefrite del LES.[9,6]

La nefrite lupica rappresenta, per quanto detto finora, un modello ottimale per lo studio e approfondimento dell'IFN-I pathway nel cSLE.

Obiettivi dello studio

Lo studio ha come obiettivo quello di caratterizzare il fenotipo clinico e gli aspetti istopatologici renali del *c*SLE distinguendo tra forme monogeniche e non. In particolare valuteremo l'eventuale presenza di alterazioni genetiche alla base dell'attivazione dell'IFN-I pathway mediante whole exome sequencing (WES), l'amplificazione di tale via a livello del sangue periferico mediante l'analisi della firma interferonica, e a livello renale mediante l'utilizzo di marcatori specifici di attivazione dell'IFN-I pathway (MXA) su biopsia.

Il budget richiesto verrà utilizzato per l'analisi della firma interferonica e per lo staining delle biopsie renali. La caratterizzazione genetica mediante WES sarà invece coperta dalla diagnostica routinaria del paziente con LES pediatrico come recentemente suggerito in algoritmi diagnostici[6].

Ricadute cliniche, in termini di benefici per i pazienti affetti da LES

L'acquisizione dei dati riguardanti la risposta interferonica e la caratterizzazione del danno glomerulare, tubulare e interstiziale mediante l'ausilio di specifici marcatori, è volto a definire un algoritmo diagnostico che miri a caratterizzare, distinguere e classificare le forme monogeniche dalle non monogeniche. Tali informazioni permetteranno di diversificare i percorsi terapeutici partendo dal meccanismo eziopatogenico, che ha alla base la via di segnalazione dell'interferone, e agendo a monte del danno cellulare mediante l'ausilio di target therapy sulla via interferonica.

Definizione del profilo clinico dei pazienti pediatrici vs pazienti adulti

Verranno reclutati pazienti pediatrici con LES e nefrite lupica, indipendentemente dalla terapia immunosoppressiva pregressa o in atto. I dati acquisiti verranno confrontati con quelli di pazienti adulti reclutati da coorti già caratterizzate nell'ambito di studi condotti da alcune unità partecipanti al progetto.

Criteri di sospetto e iter diagnostico necessario per la definizione delle forme di Lupus monogeniche

Nell'ambito dei criteri di sospetto per le forme monogeniche saranno considerati l'età di esordio, l'eventuale presenza di aggregazione familiare, la presenza di un fenotipo atipico (con particolare riferimento alla presenza di manifestazioni quali calcificazioni cerebrali, chilblains, interstiziopatia polmonare, tipiche di molte interferonopatie primarie), la resistenza alla terapia immunosoppressiva convenzionale, l'insorgenza precoce, la presenza di pattern renali atipici (e.g., podocitopatie, forme pauci-immuni).

Nello studio verranno inclusi tutti i pazienti con lupus a esordio pediatrico e interessamento renale al fine di caratterizzarne il fenotipo clinico e fornire degli ulteriori criteri di selezione e di sospetto per LES monogenico.

Materiali e metodi

Arruolamento

Il progetto verrò coordinato dall'unità operativa di Nefrologia e Dialisi dell'Azienda Ospedaliera e Universitaria Meyer di Firenze in quanto ospedale pediatrico e centro di riferimento per le malattie rare.

Il periodo previsto per l'arruolamento dei pazienti è di un anno.

Verranno valutati per il reclutamento nello studio, tutti i pazienti che afferiscono alla nostra struttura e ai centri partecipanti con diagnosi di LES a insorgenza pediatrica (<18 anni).

Criteri di inclusione*:*

- Diagnosi di LES insorto prima dei 18 anni
- Evidenza clinica, laboratoristica e/o istologica di interessamento renale manifestatasi prima dei 18 anni

Criteri di esclusione

- Esordio della malattia renale dopo i 18 anni
- LES secondario a farmaci o associato ad altre malattie quali sclerosi sistemica, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren e altre connettiviti

Verranno inclusi nello studio 60 pazienti con LES ad esordio pediatrico, che verranno sottoposti a prelievo ematico per test genetico mediante WES, al fine di ricercare eventuali mutazioni causative di malattia, permettendo quindi l'identificazione delle forme monogeniche. Dei 60 pazienti che costituiscono la popolazione target in studio, 50 sono già in follow-up presso i centri di Firenze, Milano e Genova e 10 verranno reclutati nel corso della prima parte del progetto. Si procederà contemporaneamente all'acquisizione della firma interferonica e alla valutazione della biopsia renale con caratterizzazione del pattern istologico e dimostrazione dell'attivazione renale dell'IFN-I pathway mediante marcatura su tessuto renale paraffinato per MXA, proteina di resistenza anti-virale selettivamente indotta dall'IFN-I.

Lo schema dello studio (selezione dei pazienti, raccolta dei campioni e analisi previste) è rappresentato nella **figura 1**.

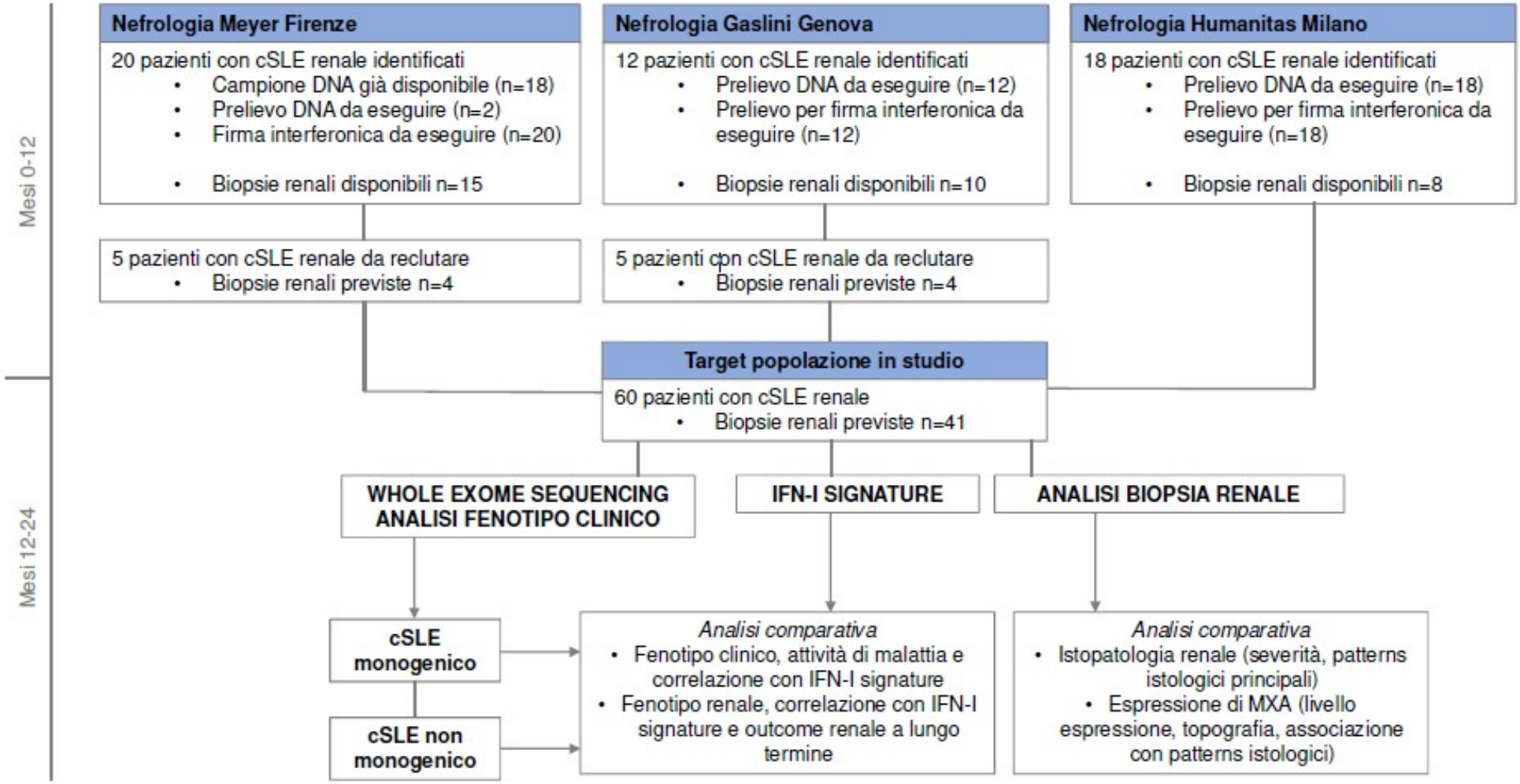

Figura 1. Flow Chart del progetto di ricerca

WES (Whole exome sequencing)

Il DNA genomico verrà isolato da linfociti provenienti da sangue periferico e sequenziato con la piattaforma NextSeq500 (Illumina Inc., San Diego, CA). Le letture saranno allineate con il genoma umano di riferimento hg19 (Burrows–Wheeler Allineator), poi mappate e analizzate con Software Genome Viewer (2013 Broad Institute). Mediante GATK (Genome Analysis Toolkit Unified Genotyper Module) verrà ottenuto un pool di varianti nucleotidiche che verranno sottoposte a un rigido filtering. Le varianti verranno annotate e ad esse verrà assegnata una priorità bioinformatica, in conformità con le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics. Il probabile effetto sulla funzione della proteina codificata verrà valutato utilizzando Polyphen-2, SIFT, Mutation Taster, Mutation Assessor, FATHMM e FATHMM MKL[16].

Firma interferonica

La firma interferonica è una metodica che permette la quantificazione dell'espressione di specifici geni indotti dall'IFN-I. Nel nostro campione di pazienti verrà effettuato un prelievo ematico e raccolto in PAXgene BloodRNA Tubes, mantenuto a temperatura ambiente per 24 ore e congelato a -20°C fino all'estrazione. L'RNA totale verrà estratto con un kit di dedicato (PAXgene Blood RNA Kit IVD). Verrà eseguita una RT-Real Time PCR quantitativa con Taqman Gene Expression Array (ThermoFisher scientific Foster City, USA) di target specifici stimolati da IFN-I (IFI27, IFI44L, IFIT1, ISG15, RSAD2, SIGLEC1) e quantificazione relativa (RQ) dell'espressione di ciascun target rispetto a un controllo sano mediante ΔΔCt, normalizzata su gene housekeeping HPRT1[17].

Valutazione dell'espressione di MXA su biopsia renale

Per determinare l'attivazione dell'IFN-I pathway a livello renale verrà valutata l'espressione della Myxovirus resistance protein 1 (MXA), una proteina con intrinseca attività antivirale, indotta in maniera selettiva da IFN-I. Nella nefrite lupica questa proteina è fortemente espressa nelle cellule endoteliali glomerulari e nelle cellule dell'infiltrato infiammatorio. La sua espressione è massima nei soggetti che non sono stati ancora sottoposti alla terapia immunosoppressiva mentre si riduce nelle biopsie dei pazienti trattati)[15].

Nelle biopsie renali dei nostri pazienti, i tessuti verranno fissati e inclusi in paraffina e sezionati utilizzando un microtomo in modo da ottenere sezioni di circa 5um. Mediante immunofluorescenza verrà marcata la proteina MXA di cui studieremo l'espressione, la localizzazione (mediante co-staining con marcatori di cellule podocitarie, endoteliali, parietali epiteliali o infiammatorie definite dall'espressione di sinaptopodina, CD31, CD133, CD44, e CD3/CD20/CD68 rispettivamente) e le eventuali variazioni in pazienti sottoposti più volte a biopsia renale nel corso della loro storia clinica. I campioni così allestiti verranno analizzati mediante microscopia confocale. Anche in questo caso l'espressione della proteina verrà confrontata tra le forme monogeniche e non.

Si provvederà inoltre alla descrizione del pattern istologico renale al fine di valutare eventuali elementi distintivi della nefrite lupica in LES monogenico a esordio pediatrico.

Dati preliminari

Dei 18 pazienti reclutati presso la Nefrologia dell'AOU Meyer, 12 sono stati sottoposti ad analisi genetica mediante WES. Di questi, 3 sono risultati portatori di forme monogeniche legate a mutazioni di geni responsabili di *c*SLE quali *RNASEH2B* o *DNASE1L3*. L'analisi clinica guidata dal risultato genetico (reverse phenotyping) ha rivelato la presenza della sindrome di Aicardi-Goutières nella paziente portatrice della mutazione di *RNASEH2B*, accompagnata da firma interferonica positiva ed intensa espressione di MXA a livello glomerulare (in particolare nelle cellule epiteliali parietali). La paziente è stata trattata con l'inibitore JAK baricitinib, con parziale risposta clinica[18]. Anche nei due casi secondari a mutazione di *DNASE1L3* è stata riscontrata una firma interferonica positiva ed un pattern istologico renale caratterizzato da forme proliferative endo- o extra-capillari, con intensa espressione di MXA a livello prevalentemente endoteliale[6].Uno dei due pazienti con mutazione di *DNASE1L3* è stato trattato con JAK inibitore ed ha mostrato un significativo miglioramento clinico (Vaglio A, *manoscritto in preparazione*).

Durata dello studio

Lo studio avrà una durata di 24 mesi (Settembre 2022 – Agosto 2024).

Mesi 0-2: approvazione del protocollo di ricerca da parte del comitato etico del centro coordinatore e dei centri partecipanti.

Mesi 3-12: arruolamento dei 10 pazienti prospettici; prelievo campioni per analisi genetica e firma interferonica; recupero biopsie renali. Intermediate study report (fine mese 12)

Mesi 13-20: analisi genetica mediante WES, analisi della firma interferonica, studio delle biopsie renali

Mesi 21-24: analisi complessiva dei dati, correlazione con dati clinici, draft del manoscritto.

Final study report (fine mese 24)

Stima dettagliata del budget complessivo

Materiali per marcatura biopsia renale	10000 euro
Costo pax gene blood RNA tubes	2000 euro
Costo pax gene blood RNA kit IVD	4000 euro
Materiali per firma interferonica	5000 euro
Spedizione di campioni biologici da altri ospedali al centro sede dello Studio	1000 euro
Eventuali spese di viaggio per recupero campioni e documentazione clinica	1000 euro

Spese di pubblicazione e partecipazioni a congressi e corsi di aggiornamento inerenti	4000 euro
OVERHEAD (10%)	3000 euro
TOTALE	30000 euro

Bibliografia

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011 Dec 1;365(22):2110-21
2. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. Lancet. 2019 Jun 8;393(10188):2344-2358
3. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. Curr Rheumatol Rep. 2021 Feb 10;23(3):20
4. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Pediatr Clin North Am. 2012 Apr;59(2):345-64
5. Alperin JM, Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. Front Immunol. 2018 Oct 30;9:2496
6. Lodi L, Mastrolia MV, Bello F, Rossi GM, Angelotti ML, Crow YJ, Romagnani P, Vaglio A. Type I interferon-related kidney disorders. Kidney Int. 2022 Jun;101(6):1142-1159
7. Belot, A, Rice G, Ommar, OS, Rouchon, Q, Smith, EMD, Moreews, M, Tusseau, M, Frachette, C, Bournhonesque, R, Thielens, N, Gaboriaud, C, Rouvet, I, Chopin, E, Hoshino, A, Latour, S, Ranchin, B, Cimaz, R, Romagnani, P, Malcus, C, Fabien, N, Sarda, M-N, Kassai, B, Lega, JC, Decramer, S, Abou-Jaoude, P, Bruce, I, Simonet, T, Bardel, C, Rollat-Farnier, PA, Viel, S, Reumaux, H, O'Sullivan, J, Walzer, T, Mathieu, A-L, Marenne, G, Ludwig, T, Genin, E, Ellingford, J, Bader-Meunier, B, Briggs, T, Beresford, MW & Crow, Y 2020, 'Contribution of rare and predicted pathogenic gene variants to childhood-onset lupus: a large, genetic panel analysis of British and French cohorts, The Lancet Rheumatology, vol. 2, pp. e99-109
8. Costa-Reis P, Sullivan KE. Monogenic lupus: it's all new! Curr Opin Immunol. 2017 Dec;49:87-95
9. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. Lupus Sci Med. 2019 Aug 13;6(1):e000270
10. Oni L, Wright RD, Marks S, Beresford MW, Tullus K. Kidney outcomes for children with lupus nephritis. Pediatr Nephrol. 2021 Jun;36(6):1377-1385
11. Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, Araujo SA, Silva ACSE. Pediatric lupus nephritis. J Bras Nefrol. 2019 Apr-Jun;41(2):252-265
12. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, Abrawi SA, Almurshedi F, Alhashmi N, Al Sonbul A, Sewairi W, Qari A, Abdallah E, Al-Owain M, Al Motywee S, Al-Rayes H, Hashem M,

Khalak H, Al-Jebali L, Alkuraya FS. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 2011 Oct 23;43(12):1186-8

13. Batu ED, Koşukcu C, Taşkıran E, Sahin S, Akman S, Sözeri B, Ünsal E, Bilginer Y, Kasapcopur O, Alikaşifoğlu M, Ozen S. Whole Exome Sequencing in Early-onset Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2018 Dec;45(12):1671-1679

14. evy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Pediatr Clin North Am. 2012 Apr;59(2):345-64

15. Shimizu Y, Yasuda S, Kimura T, Nishio S, Kono M, Ohmura K, Shimamura S, Kono M, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Fukasawa Y, Tanaka S, Atsumi T. Interferon-inducible Mx1 protein is highly expressed in renal tissues from treatment-naïve lupus nephritis, but not in those under immunosuppressive treatment. Mod Rheumatol. 2018 Jul;28(4):661-669

16. Landini S, Mazzinghi B, Becherucci F, Allinovi M, Provenzano A, Palazzo V, Ravaglia F, Artuso R, Bosi E, Stagi S, Sansavini G, Guzzi F, Cirillo L, Vaglio A, Murer L, Peruzzi L, Pasini A, Materassi M, Roperto RM, Anders HJ, Rotondi M, Giglio SR, Romagnani P. Reverse Phenotyping after Whole-Exome Sequencing in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Jan 7;15(1):89-100

17. Rice GI, Forte GM, Szynkiewicz M, Chase DS, Aeby A, Abdel-Hamid MS, Ackroyd S, Allcock R, Bailey KM, Balottin U, Barnerias C, Bernard G, Bodemer C, Botella MP, Cereda C, Chandler KE, Dabydeen L, Dale RC, De Laet C, De Goede CG, Del Toro M, Effat L, Enamorado NN, Fazzi E, Gener B, Haldre M, Lin JP, Livingston JH, Lourenco CM, Marques W Jr, Oades P, Peterson P, Rasmussen M, Roubertie A, Schmidt JL, Shalev SA, Simon R, Spiegel R, Swoboda KJ, Temtamy SA, Vassallo G, Vilain CN, Vogt J, Wermenbol V, Whitehouse WP, Soler D, Olivieri I, Orcesi S, Aglan MS, Zaki MS, Abdel-Salam GM, Vanderver A, Kisand K, Rozenberg F, Lebon P, Crow YJ. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. Lancet Neurol. 2013 Dec;12(12):1159-69

18. Fenaroli P, Rossi GM, Angelotti ML, Antonelli G, Volpi S, Grossi A, Delsante M, Lodi L, Landini S, Romagnani P, Vaglio A. Collapsing Glomerulopathy as a Complication of Type I Interferon-Mediated Glomerulopathy in a Patient With RNASEH2B-Related Aicardi-Goutières Syndrome. Am J Kidney Dis. 2021 Nov;78(5):750-754

Dichiarazione di assenza di conflitto d'interessi e di legami di parentela con i membri del consiglio Direttivo del gruppo LES italiano

La sottoscritta Carmela Errichiello dichiara l'assenza di conflitto d'interessi e di legami di parentela con i membri del consiglio Direttivo del gruppo LES italiano