



RELAZIONE CENTRI INTERDIPARTIMENTALI / INTERDISCIPLINARI
(ART. 119 Regolamento di Ateneo per l'Amministrazione, la Finanza e la Contabilità)

CENTRO: CENTRO INTERDISCIPLINARE DI RICERCA SULLE MALATTIE
AUTOIMMUNI (IRCAD)

PRESIDENTE PROF. UMBERTO DIANZANI

ATTIVITÀ SVOLTA NELL'ANNO 2009

ATTIVITÀ DI RICERCA

Il Centro si propone di sviluppare una ricerca di base e applicativa volta allo studio dei meccanismi eziologici e patogenetici alla base dello sviluppo delle malattie autoimmuni. I progetti che sono in corso in questo momento, sui quali è nata l'idea del Centro, sono principalmente volti alla ricerca di nuovi fattori predittivi e prognostici per lo sviluppo di malattie autoimmuni. In particolare la ricerca è attualmente incentrata su *sclerosi multipla*, *diabete mellito di tipo 1*, *lupus eritematoso sistemico*, *artrite reumatoide* e *malattia celiaca*. Ulteriori linee di ricerca riguardano il *morbo di Alzheimer*, le *sindromi emofiliche acquisite* e la *sclerosi laterale amiotrofica*. I principali risultati ottenuti sono i seguenti:

- 1) Identificazione di marcatori genetici (nei geni di XIAP, PTPN22, STAT4, TNFSF4, callicreine, lamin B1, IL18) associati allo sviluppo di malattie autoimmuni o immunomediate.
- 2) Partecipazione a consorzi internazionali di analisi genetica mediante Gene Wide Analysis Screening
- 3) Identificazione del coinvolgimento del recettore di morte Fas nello sviluppo di malattie autoimmuni
- 4) Sviluppo di nuove tecniche di screening dell'autoimmunoma..
- 5) Identificazione di nuovi markers del diabete mellito di tipo 1
- 6) Identificazione di nuove funzioni immunologiche del sistema ICOS:B7h
- 7) Valutazione di nuovi aspetti clinici del danno renale

COLLABORAZIONI ITALIANE

- Istituto Gaslini di Genova-Università di Genova
- Istituto Tumori di Genova-Università di Genova
- Policlinico Umberto I, Roma-Università la Sapienza di Roma
- Ospedale Regina Margherita, Torino-Università di Torino
- Spedali Civili di Brescia-Università di Brescia
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Università di Catania
- Università Federico II di Napoli
- Ospedale S Croce di Cuneo
- Istituto Nazionale Tumori, Aviano
- Università di Pavia
- Ospedale san Raffaele di Milano
- Università di Bologna

COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

- Imperial College of Science, Technology and Medicine, Londra, UK.
- ISobell Department of Neurophysiology, University of London, Queen Square, London, UK.
- Centro per la Ricerca Epatica, Università di Newcastle upon Tyne, UK.
- INSERM-Unité 326, Hôpital Purpan, Toulouse, France.
- Unité INSERM 429, Hôpital Necker, Paris, France
- Bacteriologie, Hsp. S. Vincent de Paul, Parigi, France.
- Centro de Investigaciones Biológicas, C.S.I.C., Madrid, Spain
- Kinderpooklinik, Munich University, Monaco, Germany.
- Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Holland
- Biochemistry Department, Istituto Karolinska di Stoccolma, Sweden.
- Centro di Ricerca sull'Alcool, Istituto Nazionale di Sanità Pubblica, Helsinki, Finland.
- Endocrinological Research Centre of the Russian Acad of Medical Sciences, Moscow, Russia
- Russian State Medical University, Moscow, Russia
- Quebec Biomaterials Institute, Laval University, Quebec City, Canada.
- Case Western Reserve University, School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA.
- Molecular Development Section, National Institute for Health, Bethesda, MD, USA
- Centro di Nutrizione Clinica, Università dell'Arkansas, Little Rock, Arkansas, USA.
- Dipartimento di Patologia, Università della California a Los Angeles, Torrance, CA, USA.
- Center for NeuroVirology and Cancer Biology Temple University, Philadelphia, PA, USA.
- Department of Pathology Deaconess Hospital, Okla City, Okla, USA.
- Amgen Inc. Thousand Oaks, CA, USA
- Department of Microbiology and Immunology, Tokyo Women's Medical College, Tokio, Japan
- Children's Hospital Boston, Division of Genetics and Program in Genomics, The Manton Center for Orphan Disease Research, Boston, MA, USA;.
- University of Louisville, Kentucky
- Pediatric Hematology & Oncology, Dept. of Pediatric and Adolescent Medicine, -University Medical Center, Freiburg, Germany;
- Hematology Laboratory, Robert Debré Hospital, Paris, France;
- Onco-Hematology Service, Saint-Louis Hospital, Paris France;
- Dept. of Genetics and Pathology, Section of Clinical Genetics, The Rudbeck laboratory, Uppsala University Children's Hospital, Uppsala, Sweden
- Dept. of Pediatrics, Palacky University, Olomouc, Czech Republic
- Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA and Schneider Children's Hospital, Albert Einstein College of Medicine, New Hyde Park, NY, USA.

-Biosciences Division, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM 87545, USA
 -Hospital for Children and Adolescents, University of Helsinki, Helsinki, Finland
 -Coeliac Disease Study Group, Pediatric Research Centre, Medical School, University of Tampere, Finland
 -Aston University, Dept. of Life & Health Sciences, Birmingham, UK
 -IMSGC (International Multiple Sclerosis Genetic Consortium)
 -Department of Genetics and Pathology, Rudbeck Laboratory, Uppsala University
 - Laboratorio Investigacion Hospital Clinico Universitario de Santiago 15706- Santiago de Compostela. Spain

PROGETTI (FINANZIAMENTI OTTENUTI DAL CENTRO)

ENTE FINANZIATORE	PROGETTO	ANNO di erogazione	SOMMA ELARGITA
Regione Piemonte	Piattaforma Biotecnologica Immonc	2009-2010	270.000
Fondazione Cariplo	Exploring the human Autoimmunome to develop diagnostics and therapeutics for autoimmune diseases	2009-2010	370.000

PUBBLICAZIONI

Bensi T, Mele F, Ferretti F, Norelli S, El Daker S, Chiocchetti A, Rojo JM, Cauda R, Dianzani U, Savarino A. Evaluation of the antiretroviral effects of a PEG-conjugated peptide derived from human CD38 *Expert Opin Ther Targets* 13:141-52, 2009.

I Prigione, E Castagnola, L Imberti, C Gambini, L Gradoni, U Dianzani, U Ramenghi, F Giacomelli, A Moretta, L Moretta, A Plebani, A Fischer, V Pistoia. Multiple relapses of visceral leishmaniasis in an adolescent with idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia associated with novel immunophenotypic and molecular features. *Ped Infect Dis J* 28:161-3, 2009.

C Comi, M Osio, M Ferretti, R Mesturini, G Cappellano, A Chiocchetti, M Carecchio, C Nascimbene, C Varrasi, R Cantello, C Mariani, F Monaco, U Dianzani. Defective Fas-mediated T cell apoptosis predicts acute onset CIDP. *J Peripher Nerv Syst* 14:101-6, 2009

M Ferretti, M Gattorno, A Chiocchetti, R. Mesturini, E Orilieri, T Bensi, MP Sormani, G Cappellano, E Cerutti, S Nicola, A Biava, C Bardelli, S Federici, I Ceccherini, M Baldi, C Santoro, I Dianzani, A Martini, U Dianzani. The 423Q polymorphism of the XIAP gene influences monocyte function and is associated with periodic fever. *Arthritis Rheum* 60:3476-3484, 2009

Di Niro R, D'Angelo S, Secco P, Marzari R, Santoro C, Sblattero D. Profiling the autoantibody repertoire by screening phage-displayed human cDNA libraries. *Methods Mol Biol* 2009;570:353-69.

Radicke S, Cotella D, Sblattero D, Ravens U, Santoro C, Wettwer E. Naunyn Schmiedebergs. The transmembrane beta-subunits KCNE1, KCNE2, and DPP6 modify pharmacological effects of the antiarrhythmic agent tedisamil on the transient outward current Ito. *Arch Pharmacol*. 379:617-26, 2009.

Secco P, D'Agostini E, Marzari R, Licciulli M, Di Niro R, D'Angelo S, Bradbury AR, Dianzani U, Santoro C, Sblattero D. Antibody library selection by the β -lactamase protein fragment complementation assay. *Protein Eng Des Sel*.22:149-58, 2009.

Maglio M, Florian F, Vecchiet M, Auricchio R, Paparo F, Spadaro R, Zanzi D, Rapacciuolo L, Franzese A, Sblattero D, Marzari R, Troncone R. Majority of children with type 1 diabetes produce and deposit anti-tissue transglutaminase antibodies in the small intestine. *Diabetes*. 58:1578-84, 2009.

Avondo F, Roncaglia P, Crescenzo N, Krmac H, Garelli E, Armiraglio M, Castagnoli C, Campagnoli MF, Ramenghi U, Gustincich S, Santoro C, Dianzani I. Fibroblasts from patients with Diamond-Blackfan anaemia show abnormal expression of genes involved in protein synthesis, amino acid metabolism and cancer. *BMC Genomics*10:442, 2009

Chiò A, Plano F, Calvo A, Leone M, Mutani R, Cocito D; Piemonte and Valle D'Aosta Registry for CIDP (PARCIDP). Comorbidity between CIDP and diabetes mellitus: only a matter of chance? *Eur J Neurol* 16:752-4, 2009.

Stratta P, Mesiano P, Campo A, Grill A, Ferrero S, Santi S, Besso L, Mazzucco G, Rosso S, Spitale A, Fop F, Ciccone G. Life expectancy of women with lupus nephritis now approaches that of the general population. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 22:1135-1141, 2009.

Stratta P, Karvela E, Canavese C, Quaglia M, Lazzarich E, Fenoglio R, Pergolini P, Bellomo G, Cena T, Magnani C. Structure-activity relationships of low molecular weight heparins expose to the risk of achieving inappropriate targets in patients with renal failure. *Curr Med Chem* 16:3028-40, 2009.

Stratta P, Fenoglio R, Quaglia M, Lazzarich E, Airoidi A. The missing medullary sponge kidney. *Kidney Int* 76:459-60, 2009.

Stratta P, Bruschetta E, Minisini R, Barbè MC, Cornella C, Tognarelli G, Cena T, Magnani C, Fenoglio R, Toffolo K, Airoidi A, Pirisi M. Prevalence and clinical relevance of occult hepatitis B virus infection in patients on the waiting list for kidney transplantation. *Transplant Proc* 41:1132-7, 2009.

Orrù V, Tsai SJ, Rueda B, Fiorillo E, Stanford SM, Dasgupta J, Hartiala J, Zhao L, Ortego-Centeno N, D'Alfonso S; Italian Collaborative Group, Arnett FC, Wu H, Gonzalez-Gay MA, Tsao BP, Pons-Estel B, Alarcon-Riquelme ME, He Y, Zhang ZY, Allayee H, Chen XS, Martin J, Bottini N. A loss-of-function variant of PTPN22 is associated with reduced risk of systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 18:569-79, 2009.

Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozyrev SV, Sánchez E, Velázquez-Cruz R, Eriksson N, Wojcik J, Linga Reddy MV, Lima G, D'Alfonso S, Migliaresi S, Baca V, Orozco L, Witte T, Ortego-Centeno N; AADEA group, Abderrahim H, Pons-Estel BA, Gutiérrez C, Suárez A, González-Escribano MF, Martin J, Alarcón-Riquelme ME. STAT4 associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Ann Rheum Dis* 68:1746-53, 2009

Delgado-Vega AM, Abelson AK, Sánchez E, Witte T, D'Alfonso S, Galeazzi M, Jiménez-Alonso J, Pons-Estel BA, Martin J, Alarcón-Riquelme ME. Replication of the TNFSF4 (OX40L) promoter region association with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 10:248-53, 2009.

Corrado L, Ratti A, Gellera C, Buratti E, Castellotti B, Carlomagno Y, Ticozzi N, Mazzini L, Testa L, Taroni F, Baralle FE, Silani V, D'Alfonso S. High frequency of TARDBP gene mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat* 30:688-94, 2009.

Liu K, Li QZ, Delgado-Vega AM, Abelson AK, Sánchez E, Kelly JA, Li L, Liu Y, Zhou J, Yan M, Ye Q, Liu S, Xie C, Zhou XJ, Chung SA, Pons-Estel B, Witte T, de Ramón E, Bae SC, Barizzone N, Sebastiani GD, Merrill JT, Gregersen PK, Gilkeson GG, Kimberly RP, Vyse TJ, Kim I, D'Alfonso S, Martin J, Harley JB, Criswell LA; Profile Study Group; Italian Collaborative Group; German Collaborative Group; Spanish Collaborative Group; Argentinian Collaborative Group; SLEGEN Consortium, Wakeland EK, Alarcón-Riquelme ME, Mohan C. Kallikrein genes are associated with lupus and glomerular basement membrane-specific antibody-induced nephritis in mice and humans. *J Clin Invest* 119:911-23, 2009.

Brussino A, D'Alfonso S, Cagnoli C, Di Gregorio E, Barberis M, Padovan S, Vaula G, Pinessi L, Squadrone S, Abete MC, Collimedaglia L, Guerini FR, Migone N, Brusco A. Mutations in the lamin B1 gene are not present in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 16:544-6, 2009.

Suarez-Gestal M, Calaza M, Endreffy E, Pullmann R, Ordi-Ros J, Domenico Sebastiani G, Ruzickova S, Jose Santos M, Papasteriades C, Marchini M, Skopouli FN, Suarez A, Blanco FJ, D'Alfonso S, Bijl M, Carreira P, Witte T, Migliaresi S, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A; European Consortium of SLE DNA Collections. Replication of recently identified systemic lupus erythematosus genetic associations: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 11:R69, 2009.

Fogh I, D'Alfonso S, Gellera C, Ratti A, Cereda C, Penco S, Corrado L, Sorarù G, Castellotti B, Tiloca C, Gagliardi S, Cozzi L, Lupton MK, Ticozzi N, Mazzini L, Shaw CE, Al-Chalabi A, Powell J, Silani V. No association of DPP6 with amyotrophic lateral sclerosis in an Italian population. *Neurobiol Aging* 2009

Sánchez E, Palomino-Morales RJ, Ortego-Centeno N, Jiménez-Alonso J, González-Gay MA, López-Nevot MA, Sánchez-Román J, de Ramón E, González-Escribano MF, Pons-Estel BA, D'Alfonso S, Sebastiani GD; Italian collaborative group, Alarcón-Riquelme ME, Martín J. Identification of a new putative functional IL18 gene variant through an association study in systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 18:3739-48, 2009.

IL PRESIDENTE DEL CENTRO
PROF. UMBERTO DIANZANI

