



Università degli Studi del Piemonte Orientale
"Amedeo Avogadro"
Dipartimento di Scienze Mediche
Via Solaroli, 17
28100 Novara

RELAZIONE SCIENTIFICA DI ACCOMPAGNAMENTO AL BILANCIO CONSUNTIVO 2010

Per la sua attività di ricerca il Dipartimento di Scienze Mediche ha potuto contare nel corso del 2010 su un organico del costituito da 34 unità di personale docente e ricercatore, n. 9 unità di personale tecnico-amministrativo assegnate al Centro di Gestione Autonoma condiviso con il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, 40 dottorandi, 46 specializzandi, 27 borsisti, 1 contratto di collaborazione coordinata e continuativa, 20 assegnisti e 1 visiting professor.

Nel corso dell'anno i finanziamenti per la ricerca scientifica ottenuti sono stati pari a € 1.467.701,52 di cui € 169.045,60 fondi della Regione Piemonte, € 44.384,58 fondi di ateneo, € 177.957 fondi Cofin Prin, 998.109,17 fondi privati o di fondazioni bancarie, € 78.205,17 altri organismi pubblici internazionali.

Come negli anni precedenti il Dipartimento ha distribuito i fondi assegnati per la ricerca locale pari a € 44.384,58 tramite un sistema di valutazione competitiva dei progetti presentati che tiene conto della validità scientifica del progetto e del peso relativo delle pubblicazioni scientifiche del proponente nei tre anni precedenti. Nel complesso sono stati finanziati 26 progetti con cifre variabili da € 900,33 a € 1904,55 . Sono stati assegnati dall'Ateneo anche € 30.280,91 (I tranche) per le Scuole di Specializzazione.

Nel complesso le spese sui fondi di ricerca nel corso del 2010 sono ammontate a € 1.186.294,27 di cui € 607.662,52, per spese per assegni di ricerca e borse di studio per Dottorati di ricerca, borse di studio, contratti e ricercatore T.D. In particolare € 345.739,59 per assegni di ricerca e borse di studio per Dottorato di ricerca, € 203.492,59 per borse di studio, € 18.430,34 per contratti e € 40.000 per parziale contributo per ricercatore T.D., mentre la restante parte di € 578.631,75 è stata destinata all'acquisto di beni e servizi nonché alle missioni del personale. Nel complesso le spese per assegni,

borse di studio per dottorato, borse di studio, contratti e ricercatore T.D. sono pari al 51% delle spese di ricerca scientifica.

Sebbene in presenza di un riduzione del 50% del fondo di finanziamento di ateneo rispetto all'anno precedente, il Dipartimento ha supportato l'attività scientifica con spese generali per servizi, forniture comuni e acquisto e manutenzione di strumenti pari a € 126.468,61. Una parte di tali costi per l'ammontare di € 58.830,91 è stata recuperata tramite trasferimenti dai Dip di Medicina Clinica e Sperimentale e di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche (DISCAF) e DISAV poiché costituisce le spese di gestione comuni con altri dipartimenti.

Per favorire le ricerche in corso durante il 2010 si è provveduto all'acquisto di arredi di laboratorio e di nuova strumentazione scientifica per un totale di € 121.302,77. In particolare, è stato acquistato un Microscopio motorizzato Leica con sistema di acquisizione di immagini ed altre apparecchiature necessarie al funzionamento dei laboratori di ricerca.

A supporto dell'attività di ricerca nel corso dell'anno il Dipartimento:

- ha co-finanziato 12 assegni di ricerca (3 nuove istituzioni, 3 rinnovi, 6 regionali);
- ha istituito 8 assegni di ricerca a totale carico;
- 27 borse di studio per il supporto alla ricerca;
- ha stipulato 8 contratti di collaborazione (1 co.co.co., 1 professionale e 1 occasionale)

Un ulteriore aspetto che ha caratterizzato l'attività di ricerca svolta nel Dipartimento ha riguardato i Dottorati di Ricerca in Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche per i quali sono state finanziate per il XXVI ciclo 7 borse di dottorato in aggiunta a quelle ministeriali.

I progetti di ricerca in corso durante l'anno 2010 sono stati numerosi ed hanno riguardato molteplici tematiche relative meccanismi biochimici e molecolari dello sviluppo di malattie degenerative, l'oncologia e lo studio delle malattie autoimmuni. (vedi allegato 1)

Le ricerche svolte hanno portato alla pubblicazione di lavori scientifici le cui caratteristiche sono elencate nell'allegato 2. Nel complesso la produzione scientifica del

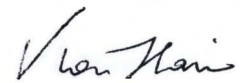
Dipartimento è sostanzialmente in linea come numero di pubblicazioni e come valore complessivo di IF rispetto agli anni precedenti.

Al Dip di Scienze Mediche afferiscono i centri di ricerca IRCAD e CIGEP di cui si allegano le relazioni dell'attività scientifica

Novara, 21/4/2011

Il Direttore

Prof. Ilario Viano

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ilario Viano', written in a cursive style.

ALLEGATO 1

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE

Linee di ricerca del 2010

1) Ricerca Oncologica di base

- Analisi del potenziale oncogenico di forme tronche di Met prive dell'ectodominio
- Nanoparticelle inorganiche funzionalizzate con anticorpi monoclonali per il "targeting" di chemioterapici su cellule tumorali
- Produzione di anticorpi monoclonali diretti contro epitopi del dominio extracellulare del recettore Met tramite la tecnica del "phage display"
- Ingegnerizzazione di anticorpi ricombinanti con potenzialità terapeutiche

Clinica

- Analisi di profili genici e di fattori predittivi di radio- responsività nel carcinoma avanzato dell'orofaringe.

Farmacologica

- Telomeri e WT1 in oncoematologia: potenzialità terapeutiche
- Valutazione della lunghezza telomerica e della telomerasi nell'attecchimento di trapianti di cellule cordonali e staminali ematopoietiche periferiche
- Livelli aumentati e insufficiente glicosilazione di MRPs in carcinoma ovarico resistente all'oxaliplatino
- Sviluppo e caratterizzazione di carriers per farmaci targettati

Diagnostica

- Ricerca di marcatori precoci del cancro orale
- Ruolo funzionale di Plexina B1 e di c-Met nella progressione dei tumori della mammella e dell'ovaio.
- Analisi dei risultati nella microchirurgia laringea con tecnologia laser.

Epidemiologica

- Modello matematico dell'epidemiologia dell'infezione da HPV e il cancro della cervice uterina
- Modello matematico dell'epidemiologia della tubercolosi, con particolare riferimento ai fenomeni migratori
- Impatto dei fenomeni migratori sulla diffusione della tubercolosi nei paesi a bassa incidenza

- Impatto della trasmissione della tubercolosi nelle strutture sanitarie e nelle carceri.
- Analisi delle variazioni del rischio di mesotelioma tra i soggetti con latenza estremamente lunga dopo esposizione ad amianto.
- Studio epidemiologico SETIL sull'eziologia delle leucemie ed altri tumori infantili

2) Ricerca sui meccanismi fisiopatologici delle malattie

Immunologia

- Espressione dei PPAR-gamma nei monociti/macrofagi e loro influenza nelle patologie cardiovascolari con possibile gender differences.
- Influenza del fumo di tabacco sull'espressione di PPAR-gamma nei monociti/macrofagi.
- Coinvolgimento di reazioni autoimmunitarie nella progressione dell'epatite cronica C
- Ricerca di fattori genetici coinvolti nella sviluppo di febbri ricorrenti
- Ricerca di fattori predisponenti allo sviluppo della polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP)
- Costruzione di agenti con azione anti-HIV

Genetica

- Analisi molecolare del gene GH-R in soggetti con bassa statura idiopatica e parziale insensibilità al GH
- Ricerca delle basi molecolari della Anemia di Diamond-Blackfan (DBA).
- Ricerca delle basi molecolari delle aplasie midollari congenite.
- Ricerca dei fattori di rischio genetici nello sviluppo del mesotelioma pleurico da esposizione all'amianto.
- Identificazione di fattori genetici di suscettibilità a malattie autoimmuni: la sclerosi multipla
- Identificazione di fattori genetici di suscettibilità a malattie autoimmuni: ruolo del gene TREX1
- Identificazione di fattori genetici di suscettibilità alla sclerosi laterale amiotrofica (SLA)
- Identificazione di una variazione funzionale nel gene GHRHr (Growth hormone releasing hormone receptor) associata a deficit isolato di GH (IGHD)
- Identificazione di polimorfismi nel primo introne del gene PROP-1 associati al deficit combinato di ormone della crescita (CPHD)
- Ricerca di fattori genetici di suscettibilità alla malattia celiaca nella regione 5q31-33

Biologia molecolare e cellulare

- Ruolo di reazioni immunitarie ed infiammazione nella patogenesi dei danni epatici indotti da alcool
- Caratterizzazione del contributo di danni ossidativi nella patogenesi della steatosi non-alcolica (NAFLD)
- Ricerca di geni candidati nella patogenesi della Bassa Statura Idiopatica (BSI) e della condizione SGA (Small Gestational Age)
- Il postcondizionamento farmacologico con agonisti del recettore A2a dell'adenosina (A2aR) e con l'inibitore della fosfatasi PTEN previene il danno cellulare degli epatociti
- L'adenosina previene la lipoapoptosi degli epatociti
- Composti polari minori presenti nell'olio di oliva modulano la responsività dei monocito/macrofagi
- Effetti della clovamide e dell'acido rosmarinico nei monocito/macrofagi umani e in linee cellulari di neuroblastoma

- Caratterizzazione dei meccanismi molecolari coinvolti nella regolazione della proteina canale Kv4.3 da parte di DPP6 e DPP10

3) Ricerca Clinica Applicata

Diagnostica

- Le lesioni renali in corso di patologia della gravidanza
- Grado di attendibilità della biopsia renale pretrapianto in rapporto alla modalità di esecuzione
- Valutazione e caratterizzazione dei composti dell'espriato quali marcatori di malattie orali e sistemiche
- Analisi di sequenza dell'intera regione genomica codificante la proteina capsidica VP1 di BK Virus isolati da pazienti portatori di trapianto renale con nefropatia associata a Polyomavirus.
- Valutazione della possibile trasmissione verticale della infezione da Polyomavirus umani JCV e BKV con metodiche molecolari ed immunologiche.
- Ricerca di sequenze genomiche di Polyomavirus umani in feti da aborto spontaneo o terapeutico.
- Ruolo del laboratorio nel monitoraggio del paziente in terapia antiaggregante
- Biochip array technology e workplace drug testing: valutazione tramite Evidence Randox®

Clinica e terapia

- Il deficit di vitamina D3 modula l'insulino-resistenza nell'obesità pediatrica.
- Differente risposta di Ghrelin Acilato, Unacilato ed Obestatina al carico orale di glucosio nell'obesità pediatrica
- Espressione di PPAR-gamma in monocito/macrofagi di pazienti affetti da coronaropatia
- I glucocorticoidi nella prevenzione della restenosi dopo angioplastica coronarica
- Effetti di una nitropravastatina nei monocito/macrofagi umani
- L-10 and TGF-beta1 su sangue cordonale: relazioni con la presenza di allergia paterna e la nascita con taglio cesareo
- Ulcera peptica idiopatica nel bambino
- Anticorpi anti-gliadina deamidata nei bambini affetti da malattia celiaca
- Determinanti genetici della risposta alla warfarina
- Impatto clinico ed economico dei test farmaco-genetici in donne sottoposte a Tamoxifen per la prevenzione delle recidive di tumore al seno
- Venlafaxina e CYP2D6 nella pratica clinica
- Elaborazione di protocolli diagnostici e terapeutici nella sindrome delle apnee ostruttive del sonno (O.S.A.S.)

Epidemiologia e statistica

- Studio caso controllo sui fattori di rischio per il mesotelioma pleurico nell'area di Casale Monferrato

4) Fisica

delle alte energie

- Studio di collisioni protone-protone al collisore LHC del CERN.
- Studio dell'interazione nucleare forte mediante collisioni positrone-protone all'acceleratore HERA presso il laboratorio DESY di Amburgo.
- Studio di collisioni protone-protone all'acceleratore LHC presso il laboratorio CERN di Ginevra.

Applicata

- Studio delle prestazioni dei rivelatori al silicio per radiazione ionizzante "pixel 3D edgeless detectors".
- Risparmio energetico negli edifici sanitari.
- Metodologie per inibire la crescita del biofilm sulla superficie dei materiali dentari e dei materiali ad uso impiantabile

5) Neuroscienze di base

- Ruolo dell'autofagia nella patogenesi e progressione della Sclerosi Laterale Amiotrofica

6) Biologia cellulare e applicata Cellule staminali

- Ruolo del microambiente nel differenziamento di cellule staminali adulte da tessuto adiposo (ADSC) verso fenotipi diversi
- Sviluppo e caratterizzazione di scaffolds per ingegneria tissutale dell'osso

Differenziamento

- Analisi del potenziale anti-apoptotico di anticorpi monoclonali agonisti del recettore Met su cardiomiociti

Meccanismi di reazione tissutale: studi di compatibilità biologica

- Utilizzo di nanoparticelle di silice mesoporosa per l'imaging cellulare

Proteomica funzionale

- Valutazione Proteomica di Neonati con Ipotiroidismo Congenito
- Identificazione e caratterizzazione dell'interattoma dell'enzima transglutaminasi tissutale
- Profiling della risposta anticorpale autoimmune nella malattia celiaca
- Una nuova piattaforma per l'identificazione dell'autoimmunoma

Terapia cellulare e genica

- Isolamento di cellule di Kupffer dal fegato di topo, differenziamento in vivo di macrofagi da midollo osseo e trapianto in topi emofilici
- Terapia genica della Beta-talassemia con iperespressione della transferrina mediante l'uso dei vettori lentivirali
- Utilizzo di progenitori ematopoietici derivati da midollo per la terapia cellulare dell'Emofilia A

ALLEGATO 2

Dipartimento di Scienze Mediche – Pubblicazioni 2010

n° totale docenti: **34** (in servizio al 31/10/2010)

n° pubblicazioni totali (di cui n=2 su una rivista non indicizzata)	140
n° pubblicazioni su riviste indicizzate (di cui n= 2 su riviste indicizzate, ma senza impact factor ISI)	138
n° pubblicazioni su riviste indicizzate e con impact factor ISI	136 *

Impact factor totale*	522.7
Impact factor medio (SD)*	3.8 (3.6)
Impact factor mediano (range)*	2.7 (0.7 – 34.3)

	IF	n (%)
Distribuzione IF *	< 1	13 (9.6%)
	1 – 3	59 (43.4%)
	3 – 6	39 (28.7%)
	6 – 10	21 (15.4%)
	> 10	4 (2.9%)

	IF	n (%)
Distribuzione IF *	≥ 3	64 (47.1%)
	≥ 6	25 (18.4%)

	quartile	n (%)
Impact Factor Normalizzato in base alle Categorie ISI *	Q1 [#]	85 (62.5%)
	Q2	21 (15.4%)
	Q3	22 (16.2%)
	Q4	8 (5.9%)

* analisi fatta su n = 136

[#] Q1= il quartile dove sono posizionate le riviste migliori

ALLEGATO 3

CENTRO: CENTRO INTERUNIVERSITARIO DI GENOMICA IN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA (CIGEP)

PRESIDENTE PROF. GIANNI BONA

ATTIVITÀ SVOLTA NELL' ANNO 2010

Obiettivi della ricerca: Analisi molecolare e studio di funzione del gene del recettore del TSH (TSH-R) in soggetti con ipotiroidismo subclinico

Risultati ottenuti

L'ipotiroidismo subclinico è un disordine caratterizzato da un'elevata concentrazione sierica di TSH associata a valori di ormoni tiroidei nella norma; tra le possibili cause vi è la presenza di mutazioni del gene

del recettore del TSH (TSHR). Il TSHR è un classico recettore accoppiato a proteine G, formato da sette eliche transmembrana e presente sulla membrana basolaterale delle cellule follicolari della tiroide.

I cambiamenti strutturali nel TSHR, prodotti dall'interazione con l'ormone TSH, attivano le proteine G accoppiate al recettore; le proteine G associate alla subunità α_s stimolano la via di trasduzione del segnale legata all'adenilato ciclasi, che porta alla produzione del secondo messaggero AMP ciclico (cAMP) e all'attivazione successiva della proteina chinasi A (PKA). Le proteine G contenenti la subunità $\alpha_{q/11}$ stimolano invece la via della fosfolipasi C (PLC) che porta alla conversione dell'inositolo 4,5-bisfosfato (PIP₂) in inositolo 1,4,5-trifosfato (IP₃) e diacilglicerolo (DAG). Il conseguente rilascio di Ca²⁺ intracellulare attiva la proteina chinasi C (PKC). L'effetto finale è il mantenimento della crescita e della funzionalità delle cellule della tiroide.

Nel nostro studio sono stati reclutati 116 pazienti (M/F:58/58, range: 1-18 anni) affetti da ipotiroidismo subclinico; tutti i soggetti presentavano inoltre tiroide in sede e di dimensioni normali e non presentavano invece auto-anticorpi oppure patologie correlabili alla tiroide.

Per l'analisi molecolare i dieci esoni del gene del TSH-R sono stati amplificati, visualizzati su gel di agarosio e sottoposti a sequenziamento diretto. Nel nostro gruppo di pazienti sono state identificate 7 mutazioni missenso note (C41S, R109Q, P162A, D403N, D410N, W488R e M527T), una delezione (555-561delTATTCTT), una inserzione (123-124insTGCA) e tre variazioni sinonime (P119P, G245G and A459A). Sono state identificate inoltre due nuove variazioni: A/G in posizione IVS9 +3 bp e una mutazione di stop W520X. Tutte queste variazioni sono state individuate in condizione di eterozigosi.

La mutazione W520X è localizzata nel terzo dominio transmembrana del TSHR e coinvolge un aminoacido altamente conservato tra specie diverse; porta ad una prematura interruzione nella sintesi dell'mRNA del recettore e quindi ad una sua forma tronca priva di buona parte della porzione C-terminale. Per verificare gli effetti di tale mutazione sulla funzionalità del TSH-R cellule CHO sono state trasfettate con il vettore pSVL contenente la sequenza del recettore sia wild-type che mutata. Dall'analisi al microscopio confocale è risultato che solo la forma mutata in condizione di omozigosi del recettore viene espressa in quantità inferiore in membrana; il recettore mutato in eterozigosi arriva in membrana in quantità paragonabile alla forma wild-type. E' stato ipotizzato che la probabile formazione di complessi tra forme wild-type e mutate del recettore sia responsabile della parziale resistenza al TSH nei pazienti eterozigoti.

Inoltre si è potuta osservare una riduzione della produzione di secondi messaggeri quali cAMP e inositolo fosfato (IP) indicando che la mutazione W520X inibisce entrambe le vie di trasduzione del segnale.

Obiettivi della ricerca: Analisi molecolare del gene GH-R in soggetti con bassa statura idiopatica e parziale insensibilità al GH

Risultati ottenuti

I soggetti con bassa statura (BS) idiopatica possono mostrare un certo grado di insensibilità al GH dovuto sia a difetti a carico del recettore del GH (GHR) sia ad alterazioni nella trasduzione del segnale di tale recettore.

Abbiamo eseguito l'analisi molecolare del gene *GHR* in un gruppo di 45 soggetti con BSI (24M/21F), che presentavano livelli di IGF1 inferiori ai limiti di norma per l'età e con scarsa risposta alla terapia con GH.

In sintesi è stato possibile riscontrare la presenza di 5 polimorfismi (SNPs) già descritti, rs6179 (A/G) nell'esone 6; rs6176 (C/T), rs6180 (A/C) e rs6182 (G/T) nell'esone 10, tutti in condizioni sia di eterozigosi che di omozigosi; in cinque soggetti è stata trovata la delezione dell'esone 3. Le frequenze alleliche di questi SNPs risultano sovrapponibili a quelle trovate nel gruppo di controllo.

Inoltre in 30 soggetti è stata identificata una nuova delezione di una G nell'IVS7 del gene, in posizione -58 dall'ATG dell'esone 8, sia in eterozigosi che in omozigosi, con una frequenza per l'allele G di 0,53 e 0,58 rispettivamente nei pazienti e nei controlli.

In quattro soggetti è stata trovata la mutazione R179C in condizioni di eterozigosi, in posizione 535 nella regione codificante dell'esone 6. Questa singola mutazione non-sinonima determina una sostituzione aminoacidica Arg→Cys (CGC>TGC) in posizione 179 della proteina, a livello del dominio extracellulare del recettore; tale mutazione non è stata trovata nel gruppo di controllo.

L'aggiunta di una cisteina potrebbe determinare un cambiamento della struttura tridimensionale del recettore con conseguenze fenotipiche.

Per verificare gli effetti di tale mutazione sulla struttura e sulla funzione del GHR, e stabilirne la potenziale associazione alla BSI, sono in corso studi funzionali *in vitro*.

Mediante trasfezione transiente abbiamo inserito il GHR, sia wilde-type che mutato, in cellule CHO. Dall'analisi al microscopio confocale risulta che il recettore del GH, sia nella forma wilde-type che in quella mutata, viene espresso correttamente in membrana, suggerendo che tale mutazione non altera le caratteristiche strutturali del GHR; l'analisi con western blotting conferma questo risultato.

Successivi saggi di binding saranno utili per verificare se tale mutazione altera l'affinità del recettore per il ligando e di conseguenza la trasduzione del segnale.

Obiettivi della ricerca: Analisi proteomica degli effetti sistemici derivanti da bassi livelli di Vitamina D in bambini obesi

Risultati ottenuti

Il ruolo emergente della Vitamina D nella suscettibilità allo sviluppo di obesità, insulinoresistenza e diabete mellito di tipo 2 è supportato da dati del nostro gruppo che hanno esaminato i livelli di vitamina D in un ampio gruppo di soggetti obesi in età pediatrica, dimostrando che la prevalenza di deficit di vitamina D supera il 50% dei casi e che i livelli di vitamina D sono associati all'incremento della insulinoresistenza ed una riduzione della insulino-sensibilità (Prodham *et al.*, unpublished data).

Non sono ad oggi note le molecole circolanti che svolgono un ruolo chiave nel legame esistente fra vitamina D e obesità, insulinoresistenza e diabete. In tal senso, lo scopo del nostro studio è stato valutare il profilo proteomico plasmatico in una popolazione obesa pediatrica prepubere e pubere, divisa secondo i livelli di vitamina D. Sulla base dei cut-off standard vigenti, sono stati definiti 3 gruppi: Gruppo 1 (G1) con livelli

definiti insufficienti di vitamina D (25OHD3 <14.5 ng/ml; n=18); gruppo 2 (G2) con ipervitaminosi D (25OHD3 >30.0 ng/ml; n=24) e gruppo 3 (G3) con normale vitamina D (25OHD3 >14.5 <30 ng/ml; n=55). Lo studio proteomico è stato finora eseguito per i soggetti di G1 e G2 (n=42), usando l'elettroforesi bidimensionale (2D-electrophoresis) con strip IPG aventi un range di pH fra 3-10, separato in base all'alto peso molecolare (high molecular weight, HMW, >20kDa). Gli spot proteici sono stati analizzati mediante con software PDQuest per ogni soggetto e i risultati sono stati divisi secondo il gruppo. L'analisi su un totale di 51 spots proteici ha messo in evidenza una differenza significativa nell'espressione fra G1 e G2 (p<0.05). In particolare, il 20% di questi spot ha mostrato una forte differenza statistica (p<0.01). Delle 51 proteine, l'espressione di 19 proteine è risultata inferiore nei soggetti con insufficienza di vitamina D e l'utilizzo del database Swiss2D ha permesso di identificare fra queste C1S, isoforme della fetuina-A, apolipoproteina-A1, proteina C-reattiva, alfa-1B glicoproteina e le isoforme dell'aptoglobina β . Delle 32 proteine sovraesprimate nei soggetti con insufficienza di vitamina D, sono state identificate clusterin, α -1-antitripsina, vitamin D binding protein, serum amyloid P component, transferrina and isoforme di fibrinogeno- β e $-\alpha$.

Poichè i livelli di vitamina D sono risultati strettamente correlati con l'insulinoreistenza e il diabete, si è scelto di sottoporre la fetuina-A a ulteriori studi, essendo essa una delle due proteine note per legarsi con alta affinità al recettore dell'insulina (l'altra è naturalmente l'insulina). I livelli di fetuina-A sono stati valutati su plasma deprivato di piastrine in soggetti di G1 e G2 mediante ELISA. Non sono emerse differenze significative nei livelli di fetuina-A fra pazienti con insufficienza di vitamina D (307.06 ± 28.65 ug/ml) e ipervitaminosi D (310.79 ± 19.75 ug/ml), né è stata documentata una correlazione fra livelli di vitamina D e fetuina-A.

La fetuina-A è una proteina modificata in fase post-traslazionale, potendo essere sia glicosilata che fosforilata. Esistono numerose isoforme con un range isoelettrico (pI) fra 3 e 6 e un peso molecolare fra 58 e 65 kDa, suggerendo che le differenze fra G1 e G2 possono essere associate a differenze nelle modificazioni post-traslazionali della proteina. Per valutare il pattern delle modifiche post-traslazionali di fetuina-A, abbiamo analizzato il plasma soggetti di G1 (n=8) e G2 (n=7) con 2D-elettroforesi con strip IPG aventi un range di pH fra 3-6. Abbiamo così potuto documentare due distinti patterns di espressione di fetuina-A, arbitrariamente definiti pattern A e B, con l'87% dei soggetti di G1 che esprimeva il pattern A e il 71% dei soggetti di G2 che esprimeva il pattern B. Ciò suggerisce che potrebbe esservi un'alterazione nella modificazione post-traslazionale di fetuina-A fra lo stato di insufficienza e ipervitaminosi D.

L'orientamento degli studi futuri prevede di confermare l'alterata modificazione post-traslazionale fra ipo- e ipervitaminosi D, e identificare se la glicosilazione o la fosforilazione della proteina sia responsabile dell'alterato pattern di espressione fra le due condizioni. In aggiunta, 8 soggetti con insufficienza di vitamina D sono stati sottoposti a una terapia di 1 anno con vitamina D, cui farà seguito la valutazione del profilo proteomico e dell'espressione della fetuina-A, per valutare se la somministrazione di vitamina D possa modificare il pattern di espressione.

Lavori pubblicati

1) MOLECULAR ANALYSIS AND FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF TSHR GENE MUTATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS

Stefania Moia¹, Michela Godi¹, Gillian E. Walker¹, Stefania Riccomagno¹, Patrizia Agretti², Rosario Berardi³, Simonetta Bellone¹, Flavia Prodam¹, **Gianni Bona**¹. *[in corso di stampa]*

¹*Division of Paediatrics, Department of Medical Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara, Italy,* ²*Department of Endocrinology and Metabolism, Excellence Centre AmbiSEN, Univeristy of Pisa, Pisa, Italy,* ³*Department of Pediatrics, University of Siena, Siena, Italy*

2) OBESITY MODIFIES THE EXPRESSION PROFILES OF METABOLIC MARKERS IN SUPERFICIAL AND DEEP SUB-CUTANEOUS ABDOMINAL ADIPOSE TISSUE (SAT) DEPOTS

^{1,2}Gillian E. Walker, ³Paolo Marzullo, ²**Gianni Bona**, ²Francesco Zurleni, ³Antonio Liuzzi, ¹Anna Maria Di Blasio. *[Submitted Int. J. Obesity]*

^{1,2}*Laboratory of Molecular Biology I.R.C.C.S. Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (VB);* ²*Dipartimento of Medical Sciences, University of Piedmont Orientale "Amedeo Avogadro", Novara;* ³*Division of Internal Medicine, I.R.C.C.S. Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (VB);* ⁴*Ospedale di Circolo di Busto Arsizio, Busto Arsizio; Italy.*

IL PRESIDENTE DEL CENTRO
PROF. GIANNI BONA



ALLEGATO 4

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

PRESIDENTE PROF. Mario PIRISI

ATTIVITÀ SVOLTA NELL'ANNO 2010

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. Costruzione di un algoritmo clinico-molecolare per la gestione clinica e prognostica della sindrome di Richter
2. Identificazione di predittori farmacogenetici per i linfomi aggressivi
3. Identificazione di marcatori molecolari predittivi di trasformazione da leucemia linfatica cronica a linfoma aggressivo
4. Identificazione di alterazioni molecolari di NFkB come pathway patogenetico predominante nel linfoma marginale splenico
5. Identificazione dei repertori autoanticorpali in patologie autoimmuni nell'uomo. Con particolare riferimento alla risposta umorale nella malattia celiaca e nel diabete di tipo 1.
6. Costruzione microarray proteici a fini di ricerca e diagnostici. Selezione di antigeni di interesse riconosciuti in modo specifico nella risposta anticorpale analizzata. Costruzione di array proteici ad alta densità per i) malattie infettive; ii) malattie autoimmuni; iii) patologie tumorali.
7. Strategie per identificare "protein-protein interaction". In diversi sistemi biologici tra cui SNC, cuore e sistema linfatico.
8. Diagnostica precoce del rigetto in corso di trapianto di rene: ruolo diagnostico dei depositi della frazione C4D del complemento nell'organo trapiantato. Una positività per il C4d è stata riscontrata in percentuale variabile intorno al 30-40% in tutte le biopsie dei reni trapiantati senza evidenziare differenza tra rigetto acuto e glomerulopatia acuta da sola o associata al rigetto.
9. Valutazione di nuovi aspetti clinici del danno renale: In pazienti con mieloma multiplo e gammopatia monoclonale è stato riscontrato che il diabete, mescolando il suo quadro con il danno da catene leggere è il più importante fattore di rischio di progressione della malattia renale, accanto all'entità della proteinuria a catene leggere
10. Studio sul ruolo delle sulfamiluree e diabete geneticamente determinato da mutazioni di Kir 6.2 (codificante per il recettore di sulfamilure)
11. Ruolo della vitamina D come possibile determinante nello sviluppo di diabete di tipo I nella popolazione residente piemontese e negli immigranti
12. Sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e terapeutici nelle patologie autoimmuni: Utilità del dosaggio degli anticorpi anti-IFI16 nella diagnosi di Sclerosi Sistemica nei pazienti negativi per gli altri marcatori sierologici attualmente disponibili.

13. Dimostrato il ruolo della proteina IFI16 come autoantigene in vitro suggerendo un modello patogenetico in cui i raggi UVB favoriscono una presentazione anomala di IFI16 al sistema immune favorendo lo sviluppo di una risposta autoimmune specifica contro la proteina stessa.
14. Identificazione di marcatori genetici (nei geni CBLB, CD226, MMEL1, IL12A, MPHOSPH9/CDK2AP1, RGS1, IRF5 e della regione HLA) associati allo sviluppo di malattie autoimmuni (sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico).
15. Partecipazione a consorzi internazionali di analisi genetica mediante Genome Wide Association Screening nella sclerosi multipla
16. Identificazione di geni responsabili della sclerosi laterale amiotrofica
17. Ruolo dell'immunità innata del sistema interferone nella reinfezione da virus C nel fegato trapiantato. Lo studio ha dimostrato come l'attivazione di specifici geni IFN-inducibili nell'immediato post-trapianto può rappresentare un marker di propensione al rigetto cellulare acuto ed alla rapida progressione fibrotica, fenomeni con cui non si può escludere detta attivazione esservi una relazione patogenetica
18. Lo studio dei polimorfismi del gene dell'interleuchina 28B nei soggetti con infezione da virus dell'epatite C ha confermato che il possesso dell'allele wild type risulta associato alla clearance del virus dell'epatite C di genotipo 1. Inoltre tra i pazienti sottoposti a trapianto di fegato il possesso dell'allele mutato risulta correlato ad un aumentato rischio di sviluppare HCC.

COLLABORAZIONI ITALIANE

- Istituto di Genetica dell'Università di Torino
- Immunologia dei Trapianti dell'Università di Padova
- Department of Laboratory Medicine, Tor Vergata University Hospital, Associate Professor of Clinical Biochemistry and Molecular Biology, University of Rome "Tor Vergata"
- SISSA, Trieste, Italy
- Università di Trieste, Italy
- Diasorin spa, Saluggia (VC), Italy
- Eurospital srl, Muggia (TS), Italy
- Università di Milano, Italy
- CNR-IBT Milano, Italy
- Spedali Civili e Università di Brescia
- NoToPharm srl, BioIndustry Park Canavese, Colletero Giacosa (Ivrea)
- Divisione di Reumatologia, Istituto G. Pini, Università di Milano e Istituto Auxologico Italiano Unità di Immunologia Clinica e Allergologia IRCCS, Milano
- Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni (FIRMA) group, Siena
- Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Nefrologia, Università del Piemonte Orientale Amedeo Avogadro, Ospedale Maggiore, Novara
- Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia, Università degli Studi di Torino
- Istituto di Scienze Dermatologiche, IRCCS, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Università di Milano.

COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

- Immunology Transplantation Center Baltimore
- Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France
- Institute of Cancer Genetics, Columbia University, New York, USA
- Department of Pathology, University of Wisconsin, USA

- IOSI, Bellinzona, CH
- University of Thessaloniki, Greece
- Ematologia, Università degli Studi di Siena
- Ematologia, Università La Sapienza, Roma
- Ematologia, INRCCS-CRO, Aviano
- Ematopatologia, Università degli Studi di Bologna
- HUGEf, Università di Torino
- Los Alamos National Laboratory, Los Alamos NM, USA
- University of Dresden, Germany
- University of Oslo, Norway
- University of Helsinki, Finland
- School of Chemistry and Molecular Biosciences, University of Queensland, Queensland, Australia
- Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
- Department of Medical Microbiology and Immunology, The Bartholin Building, Aarhus University, DK-8000 Aarhus C, Denmark
- Intitut Pasteur, Unité Hépacivirus Rue du Dr. Roux 75724 Paris, France

PROGETTI (FINANZIAMENTI OTTENUTI DAL CENTRO)

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
DONAZIONI PRIVATI		2010	550
GILSON	Contributo Gilson per organizzazione congresso IRCAD	2010	300

PUBBLICAZIONI

1. Airoidi, A., Bozzola, C., Quaglia, M., and Stratta, P. *Kidney Int* **79**(1), 137-138; author reply 138
2. Amadori, S., Suciù, S., Selleslag, D., Stasi, R., Alimena, G., Baila, L., Rizzoli, V., Borlenghi, E., Gaidano, G., Magro, D., Torelli, G., Muus, P., Venditti, A., Cacciola, E., Lauria, F., Vignetti, M., and de Witte, T. *Br J Haematol* **149**(3), 376-382
3. Ban, M., McCauley, J. L., Zuvich, R., Baker, A., Bergamaschi, L., Cox, M., Kempainen, A., D'Alfonso, S., Guerini, F. R., Lechner-Scott, J., Dudbridge, F., Wason, J., Robertson, N. P., De Jager, P. L., Hafler, D. A., Barcellos, L. F., Ivinson, A. J., Sexton, D., Oksenberg, J. R., Hauser, S. L., Pericak-Vance, M. A., Haines, J., Compston, A., and Sawcer, S. *Genes Immun* **11**(8), 660-664
4. Bergamaschi, L., Ban, M., Barizzone, N., Leone, M., Ferrante, D., Fasano, M. E., Guerini, F. R., Corrado, L., Naldi, P., Dametto, E., Agliardi, C., Salvetti, M., Mechelli, R., Galimberti, D., Scarpini, E., Cavalla, P., Bargiggia, V., Caputo, D., Cordera, S., Monaco, F., Momigliano-Richiardi, P., and D'Alfonso, S. *J Med Genet*
5. Bergamaschi, L., Ban, M., Leone, M. A., Sawcer, S. J., and D'Alfonso, S. *J Neuroimmunol* **221**(1-2), 112-114
6. Bergamaschi, L., Leone, M. A., Fasano, M. E., Guerini, F. R., Ferrante, D., Bolognesi, E., Barizzone, N., Corrado, L., Naldi, P., Agliardi, C., Dametto, E., Salvetti, M., Visconti, A., Galimberti, D., Scarpini, E., Vercellino, M., Bergamaschi, R., Monaco, F., Caputo, D., Momigliano-Richiardi, P., and D'Alfonso, S. (2010) *Genes Immun* **11**(2), 173-180
7. Bilous, N., Bomben, R., Dal Bo, M., Capello, D., Forconi, F., Laurenti, L., Bertoni, F., Efremov, D. G., Marasca, R., Del Poeta, G., Martina, Z., Kryachouk, I., Dyagil, I., Gaidano, G., Chumak, A., Gattei, V., and Abramenko, I. *Leuk Lymphoma* **51**(5), 822-838
8. Bo, M. D., Secchiero, P., Degan, M., Marconi, D., Bomben, R., Pozzato, G., Gaidano, G., Del Poeta, G., Forconi, F., Zauli, G., and Gattei, V. *Br J Haematol* **150**(2), 237-239
9. Bomben, R., Dal Bo, M., Capello, D., Forconi, F., Bertoni, F., Maffei, R., Laurenti, L., Rossi, D., Zucca, E., Degan, M., Marasca, R., Efremov, D. G., Del Poeta, G., Gaidano, G., and Gattei, V. *Br J Haematol* **149**(2), 299-302
10. Bomben, R., Dal-Bo, M., Benedetti, D., Capello, D., Forconi, F., Marconi, D., Bertoni, F., Maffei, R., Laurenti, L., Rossi, D., Del Principe, M. I., Luciano, F., Sozzi, E., Cattarossi, I., Zucchetto, A., Rossi, F. M., Bulian, P., Zucca, E., Nicoloso, M. S., Degan, M., Marasca, R., Efremov, D. G., Del Poeta, G., Gaidano, G., and Gattei, V. *Clin Cancer Res* **16**(2), 620-628
11. Booth, D. R., Heard, R. N., Stewart, G. J., Cox, M., Scott, R. J., Lechner-Scott, J., Goris, A., Dobosi, R., Dubois, B., Saarela, J., Leppä, V., Peltonen, L., Pirttilä, T., Cournu-Rebeix, I., Fontaine, B., Bergamaschi, L., D'Alfonso, S., Leone, M., Lorentzen, A. R., Harbo, H. F., Celius, E. G., Spurkland, A., Link,

- J., Kockum, I., Olsson, T., Hillert, J., Ban, M., Baker, A., Kempainen, A., Sawcer, S., Compston, A., Robertson, N. P., De Jager, P. L., Hafler, D. A., Barcellos, L. F., Ivinson, A. J., McCauley, J. L., Pericak-Vance, M. A., Oksenberg, J. R., Hauser, S. L., Sexton, D., and Haines, J. *Nat Genet* **42**(6), 469-470; author reply 470-461
12. Boscolo, S., Lorenzon, A., Sblattero, D., Florian, F., Stebel, M., Marzari, R., Not, T., Aeschlimann, D., Ventura, A., Hadjivassiliou, M., and Tongiorgi, E. *PLoS One* **5**(3), e9698
 13. Bringhen, S., Larocca, A., Rossi, D., Cavalli, M., Genuardi, M., Ria, R., Gentili, S., Patriarca, F., Nozzoli, C., Levi, A., Guglielmelli, T., Benevolo, G., Callea, V., Rizzo, V., Cangialosi, C., Musto, P., De Rosa, L., Liberati, A. M., Grasso, M., Falcone, A. P., Evangelista, A., Cavo, M., Gaidano, G., Boccadoro, M., and Palumbo, A. *Blood* **116**(23), 4745-4753
 14. Bulian, P., Tarnani, M., Rossi, D., Forconi, F., Del Poeta, G., Bertoni, F., Zucca, E., Montillo, M., Pozzato, G., Deaglio, S., D'Arena, G., Efremov, D., Marasca, R., Lauria, F., Gattei, V., Gaidano, G., and Laurenti, L. *Hematol Oncol*
 15. Cadario, F., Prodam, F., Pasqualicchio, S., Bellone, S., Bonsignori, I., Demarchi, I., Monzani, A. and Bona, G. . (2010) *Endocrin Invest In Press*
 16. Caja, S., Myrsky, E., Korponay-Szabo, I. R., Nadalutti, C., Sulic, A. M., Lavric, M., Sblattero, D., Marzari, R., Collighan, R., Mongeot, A., Griffin, M., Maki, M., Kaukinen, K., and Lindfors, K. *Scand J Gastroenterol* **45**(4), 421-427
 17. Capello, D., Scandurra, M., Poretti, G., Rancoita, P. M., Mian, M., Gloghini, A., Deambrogi, C., Martini, M., Rossi, D., Greiner, T. C., Chan, W. C., Ponzoni, M., Moreno, S. M., Piris, M. A., Canzonieri, V., Spina, M., Tirelli, U., Inghirami, G., Rinaldi, A., Zucca, E., Favera, R. D., Cavalli, F., Larocca, L. M., Kwee, I., Carbone, A., Gaidano, G., and Bertoni, F. *Br J Haematol* **148**(2), 245-255
 18. Caputo, I., Barone, M. V., Lepretti, M., Martucciello, S., Nista, I., Troncone, R., Auricchio, S., Sblattero, D., and Esposito, C. *Biochim Biophys Acta* **1802**(9), 717-727
 19. Chigrinova, E., Mian M, Scandurra M, Greiner TC, Chan WC, Vose JM, Inghirami G, Chiappella A, Baldini L, Ponzoni M, Ferreri AJM, Franceschetti S, Gaidano G, Tucci A, Facchetti F, Lazure T, Lambotte O, Montes-Moreno S, Piris MA, Nomdedeu JFr, Uccella S, Rancoita PMV, Kwee I, Zucca E, Bertoni F. (2010) *Hematol Oncol*
 20. Chigrinova, E., Kwee, I., Rinaldi, A., Poretti, G., Pruneri, G., Neri, A., Gaidano, G., Ponzoni, M., Zucca, E., and Bertoni, F. *Br J Haematol* **150**(2), 229-232
 21. Chiocchetti, A., Orilieri, E., Cappellano, G., Barizzone, N., S, D. A., G, D. A., Lorini, R., Ravazzolo, R., Cadario, F., Martinetti, M., Calcaterra, V., Cerutti, F., Bruno, G., Larizza, D., and Dianzani, U. *Int J Immunopathol Pharmacol* **23**(1), 263-269

22. Corrado, L., Bergamaschi, L., Barizzone, N., Fasano, M. E., Guerini, F. R., Salvetti, M., Galimberti, D., Benedetti, M. D., Leone, M., and D'Alfonso, S. *J Med Genet* **48**(3), 210-211
23. Corrado, L., Carlomagno, Y., Falasco, L., Mellone, S., Godi, M., Cova, E., Cereda, C., Testa, L., Mazzini, L., and D'Alfonso, S. *Neurobiol Aging* **32**(3), 552 e551-556
24. Corrado, L., Del Bo, R., Castellotti, B., Ratti, A., Cereda, C., Penco, S., Soraru, G., Carlomagno, Y., Ghezzi, S., Pensato, V., Colombrita, C., Gagliardi, S., Cozzi, L., Orsetti, V., Mancuso, M., Siciliano, G., Mazzini, L., Comi, G. P., Gellera, C., Ceroni, M., D'Alfonso, S., and Silani, V. *J Med Genet* **47**(3), 190-194
25. Corrado, L., Gagliardi, S., Carlomagno, Y., Mennini, T., Ticozzi, N., Mazzini, L., Silani, V., Cereda, C., and D'Alfonso, S. *Eur J Neurol* **18**(4), e41-e42
26. Costa, S., Borgogna, C., Mondini, M., De Andrea, M., Meroni, P. L., Berti, E., Gariglio, M., and Landolfo, S. *Br J Dermatol* **164**(2), 282-290
27. Costa, S., Mondini, M., Caneparo, V., Afeltra, A., Airo, P., Bellisai, F., Faggioli, P., Gerli, R., Lotzniker, M., Meroni, P. L., Morozzi, G., Radice, A., Riccieri, V., Scarsi, M., Sebastiani, G. D., Sinico, R. A., Tincani, A., Gariglio, M., and Landolfo, S. *Rheumatology (Oxford)* **50**(4), 674-681
28. Cotella, D., Radicke, S., Bortoluzzi, A., Ravens, U., Wettwer, E., Santoro, C., and Sblattero, D. *Pflugers Arch* **460**(1), 87-97
29. Crowther-Swanepoel, D., Corre, T., Lloyd, A., Gaidano, G., Olver, B., Bennett, F. L., Doughty, C., Toniolo, D., Calligaris-Cappio, F., Ghia, P., Rossi, D., Rawstron, A. C., Catovsky, D., and Houlston, R. S. *Blood* **116**(26), 5957-5960
30. Deambrogi, C., De Paoli, L., Fangazio, M., Cresta, S., Rasi, S., Spina, V., Gattei, V., Gaidano, G., and Rossi, D. *Am J Hematol* **85**(7), 541-544
31. Di Niro, R., Sulic, A. M., Mignone, F., D'Angelo, S., Bordononi, R., Iacono, M., Marzari, R., Gaiotto, T., Lavric, M., Bradbury, A. R., Biancone, L., Zevin-Sonkin, D., De Bellis, G., Santoro, C., and Sblattero, D. *Nucleic Acids Res* **38**(9), e110
32. Dianzani, C., Minelli, R., Mesturini, R., Chiocchetti, A., Barrera, G., Boscolo, S., Sarasso, C., Gigliotti, C. L., Sblattero, D., Yagi, J., Rojo, J. M., Fantozzi, R., and Dianzani, U. *J Immunol* **185**(7), 3970-3979
33. Falletti, E., Fabris, C., Vandelli, C., Colletta, C., Cussigh, A., Smirne, C., Fontanini, E., Cmet, S., Minisini, R., Bitetto, D., Toniutto, P., and Pirisi, M. *Hum Immunol* **71**(10), 999-1004
34. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Esposito F, P. N., Cepok S, Kockum I, Leppä V, Booth DR, Heard RN, Stewart GJ, Cox M, Scott RJ, Lechner-Scott J, Goris A, Dobosi R, Dubois B, Rioux JD, Oturai AB, Søndergaard HB, Sellebjerg F, Sørensen PS, Reunanen M, Koivisto K, Cournu-Rebeix I, Fontaine B, Winkelmann J, Gieger C, Infante-Duarte C, Zipp F, Bergamaschi L, Leone M, Bergamaschi R, Cavalla P, Lorentzen AR, Mero IL, Celius EG, Harbo HF, Spurkland A, Comabella M, Brynedal B, Alfredsson

- L, Bernardinelli L, Robertson NP, Hawkins CP, Barcellos LF, Beecham G, Bush W, Cree BA, Daly MJ, Ivinson AJ, Aubin C, Compston A, D'Alfonso S, Haines JL, Hauser SL, Hemmer B, Hillert J, McCauley JL, Oksenberg J, Olsson T, Palotie A, Peltonen L, Pericak-Vance MA, Saarela J, Sawcer SJ, Stranger B, Boneschi FM, Comi G, Hafler DA, de Bakker PI, De Jager PL. (2010) *Genes Immun* **11**(5), 397-405
35. Lofgren, S. E., Delgado-Vega, A. M., Gallant, C. J., Sanchez, E., Frostegard, J., Truedsson, L., de Ramon Garrido, E., Sabio, J. M., Gonzalez-Escribano, M. F., Pons-Estel, B. A., D'Alfonso, S., Witte, T., Lauwerys, B. R., Endreffy, E., Kovacs, L., Vasconcelos, C., Martins da Silva, B., Martin, J., Alarcon-Riquelme, M. E., and Kozyrev, S. V. *Arthritis Rheum* **62**(11), 3404-3414
 36. Lofgren, S. E., Yin, H., Delgado-Vega, A. M., Sanchez, E., Lewen, S., Pons-Estel, B. A., Witte, T., D'Alfonso, S., Ortego-Centeno, N., Martin, J., Alarcon-Riquelme, M. E., and Kozyrev, S. V. *J Rheumatol* **37**(3), 574-578
 37. Lunghi, M., Casorzo, L., De Paoli, L., Riccomagno, P., Rossi, D., and Gaidano, G. *Cancer Genet Cytogenet* **196**(1), 89-92
 38. Maffei, R., Martinelli, S., Santachiara, R., Rossi, D., Guarnotta, C., Sozzi, E., Zucchetto, A., Rigolin, G. M., Fiorcari, S., Castelli, I., Fontana, M., Coluccio, V., Leonardi, G., Zucchini, P., Tripodo, C., Cuneo, A., Gattei, V., Del Poeta, G., Forconi, F., Gaidano, G., Torelli, G., and Marasca, R. *Blood* **116**(4), 584-592
 39. Mishto, M., Bellavista, E., Ligorio, C., Textoris-Taube, K., Santoro, A., Giordano, M., D'Alfonso, S., Listi, F., Nacmias, B., Cellini, E., Leone, M., Grimaldi, L. M., Fenoglio, C., Esposito, F., Martinelli-Boneschi, F., Galimberti, D., Scarpini, E., Seifert, U., Amato, M. P., Caruso, C., Foschini, M. P., Kloetzel, P. M., and Franceschi, C. *PLoS One* **5**(2), e9287
 40. Palumbo, A., Larocca, A., Genuardi, M., Kotwica, K., Gay, F., Rossi, D., Benevolo, G., Magarotto, V., Cavallo, F., Bringhen, S., Rus, C., Masini, L., Iacobelli, M., Gaidano, G., Mitsiades, C., Anderson, K., Boccadoro, M., and Richardson, P. *Haematologica* **95**(7), 1144-1149
 41. Paulli, M., Arcaini, L., Lucioni, M., Boveri, E., Capello, D., Passamonti, F., Merli, M., Rattotti, S., Rossi, D., Riboni, R., Berti, E., Magrini, U., Bruno, R., Gaidano, G., and Lazzarino, M. *Ann Oncol* **21**(6), 1189-1195
 42. Pinto, V., Castelli, A., Gaidano, G., and Conconi, A. *Am J Hematol* **85**(6), 461-462
 43. Ponzoni, M., Uccella, S., Mian, M., Rinaldi, A., Facchetti, F., Pruneri, G., Gaidano, G., Capella, C., Zucca, E., Doglioni, C., and Bertoni, F. *Leuk Res* **34**(9), e243-245
 44. Rasi, S., Forconi, F., Brusca, A., Sozzi, E., Gaidano, G., and Rossi, D. *Blood* **115**(5), 1106-1107
 45. Rasi, S., Spina, V., Brusca, A., Vaisitti, T., Tripodo, C., Forconi, F., De Paoli, L., Fangazio, M., Sozzi, E., Cencini, E., Laurenti, L., Marasca, R., Visco, C., Xu-Monette, Z. Y., Gattei, V., Young, K. H., Malavasi, F., Deaglio, S., Gaidano, G., and Rossi, D. *Br J Haematol* **152**(3), 284-294

46. Rinaldi, A., Capello, D., Scandurra, M., Greiner, T. C., Chan, W. C., Bhagat, G., Rossi, D., Morra, E., Paulli, M., Rambaldi, A., Rancoita, P. M., Inghirami, G., Ponzoni, M., Moreno, S. M., Piris, M. A., Mian, M., Chigrinova, E., Zucca, E., Favera, R. D., Gaidano, G., Kwee, I., and Bertoni, F. *Br J Haematol* **149**(4), 569-577
47. Rinaldi, A., Forconi, F., Arcaini, L., Mian, M., Sozzi, E., Zibellini, S., Baldini, L., Franceschetti, S., Gaidano, G., Marasca, R., Mollejo, M., Piris, M. A., Tucci, A., Facchetti, F., Bhagat, G., Favera, R. D., Rancoita, P. M., Zucca, E., Kwee, I., and Bertoni, F. *Br J Haematol* **151**(5), 435-439
48. Rossi, D., Gaidano G. . (2010) *Haematologica* **95**, 1992-1995
49. Rossi, D., Bodoni, C. L., Zucchetto, A., Rasi, S., De Paoli, L., Fangazio, M., Rossi, F. M., Ladetto, M., Gattei, V., and Gaidano, G. *Am J Hematol* **85**(8), 619-622
50. Rossi, D., Deambrogi, C., Monti, S., Cresta, S., De Paoli, L., Fangazio, M., Giardini, I., Bernasconi, P., and Gaidano, G. *Br J Haematol* **150**(6), 702-704
51. Rossi, D., Fangazio, M., De Paoli, L., Puma, A., Riccomagno, P., Pinto, V., Zigrossi, P., Ramponi, A., Monga, G., and Gaidano, G. *Cancer* **116**(9), 2188-2200
52. Rossi, F. M., Del Principe, M. I., Rossi, D., Irno Consalvo, M., Luciano, F., Zucchetto, A., Bulian, P., Bomben, R., Dal Bo, M., Fangazio, M., Benedetti, D., Degan, M., Gaidano, G., Del Poeta, G., and Gattei, V. *J Transl Med* **8**, 23
53. Scandurra, M., Mian, M., Greiner, T. C., Rancoita, P. M., De Campos, C. P., Chan, W. C., Vose, J. M., Chigrinova, E., Inghirami, G., Chiappella, A., Baldini, L., Ponzoni, M., Ferreri, A. J., Franceschetti, S., Gaidano, G., Montes-Moreno, S., Piris, M. A., Facchetti, F., Tucci, A., Nomdedeu, J. F., Lazure, T., Lambotte, O., Uccella, S., Pinotti, G., Pruneri, G., Martinelli, G., Young, K. H., Tibiletti, M. G., Rinaldi, A., Zucca, E., Kwee, I., and Bertoni, F. *Br J Haematol* **151**(3), 221-231
54. Scandurra, M., Rossi, D., Deambrogi, C., Rancoita, P. M., Chigrinova, E., Mian, M., Cerri, M., Rasi, S., Sozzi, E., Forconi, F., Ponzoni, M., Moreno, S. M., Piris, M. A., Inghirami, G., Zucca, E., Gattei, V., Rinaldi, A., Kwee, I., Gaidano, G., and Bertoni, F. *Hematol Oncol* **28**(2), 62-67
55. Stratta, P., Airoidi, A., Izzo, C., Rossi, D., and Gaidano, G. L. *Lancet* **376**(9748), 1221; author reply 1221-1222
56. Stratta, P., Canavese, C., Ciccone, G., and Rosso, S. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **62**(12), 1812-1813; author reply 1813
57. Stratta, P., Canavese, C., Monzani, A., Corrado, L., and Giordano, M. *Kidney Int* **77**(3), 257-258; author reply 258
58. Stratta, P., Fogazzi, G. B., Canavese, C., Airoidi, A., Fenoglio, R., Bozzola, C., Ceballos-Picot, I., Bollee, G., and Daudon, M. *Am J Kidney Dis* **56**(3), 585-590
59. Stratta, P., Gravellone, L., Cena, T., Rossi, D., Gaidano, G., Fenoglio, R., Lazzarich, E., Quaglia, M., Airoidi, A., Bozzola, C., Monga, G., Valente, G., Canavese, C., and Magnani, C. *Crit Rev Oncol Hematol*

60. Vaisitti, T., Aydin, S., Rossi, D., Cottino, F., Bergui, L., D'Arena, G., Bonello, L., Horenstein, A. L., Brennan, P., Pepper, C., Gaidano, G., Malavasi, F., and Deaglio, S. *Leukemia* **24**(5), 958-969
61. Zibellini, S., Capello, D., Forconi, F., Marcatili, P., Rossi, D., Rattotti, S., Franceschetti, S., Sozzi, E., Cencini, E., Marasca, R., Baldini, L., Tucci, A., Bertoni, F., Passamonti, F., Orlandi, E., Varettoni, M., Merli, M., Rizzi, S., Gattei, V., Tramontano, A., Paulli, M., Gaidano, G., and Arcaini, L. *Haematologica* **95**(10), 1792-1796
62. Zucchelli, S., Marcuzzi, F., Codrich, M., Agostoni, E., Vilotti, S., Biagioli, M., Pinto, M., Carnemolla, A., Santoro, C., Gustincich, S., and Persichetti, F. *J Biol Chem*
63. Zucchetto, A., Tripodo, C., Benedetti, D., Deaglio, S., Gaidano, G., Del Poeta, G., and Gattei, V. *Br J Haematol* **150**(1), 111-113

NOVARA, 2-5 2011

IL DIRETTORE IRCAD
PROF. H. PIRISI



