



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

---

## **RELAZIONE SCIENTIFICA DI ACCOMPAGNAMENTO AL BILANCIO CONSUNTIVO 2011**

Per la sua attività di ricerca il Dipartimento di Scienze Mediche ha potuto contare nel corso del 2011 su un organico del costituito da 36 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, 38 dottorandi, 46 specializzandi, 27 borsisti, 1 contratto di collaborazione professionale, 17 assegnisti.

Nel corso dell'anno i finanziamenti per la ricerca scientifica ottenuti sono stati pari a € 1.842.293,41 di cui € 110.045,60 fondi della Regione Piemonte, € 196.967,00 fondi Prin, € 902.516,39 fondi privati o di fondazioni bancarie, € 624.709,37 altri organismi pubblici internazionali.

Nel 2011 non sono stati assegnati dall'Ateneo al Dipartimento fondi per la ricerca locale. Sono stati assegnati dall'Ateneo € 21.073,84 (II tranche 2010) per le Scuole di Specializzazione.

Nel complesso le spese sui fondi di ricerca nel corso del 2011 sono ammontate a € 1.208.070,00 di cui € 645.003,68, per spese per assegni di ricerca, borse di studio per Dottorati di ricerca e borse di studio. In particolare € 358.054,10 per assegni di ricerca e borse di studio per Dottorato di ricerca, € 286.949,58 per borse di studio, mentre la restante parte di € 563.066,32 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, sono pari al 53% delle spese di ricerca scientifica.

Sebbene in presenza di un'ulteriore riduzione del 40% del fondo di finanziamento di Ateneo rispetto all'anno precedente, il Dipartimento ha sostenuto l'attività scientifica con spese generali per servizi, forniture comuni e acquisto e manutenzione di strumenti pari a € 122.373,93. Una parte di tali costi per l'ammontare di € 26.995,44 è stata recuperata tramite trasferimenti dai Dipartimenti di Medicina Clinica e Sperimentale e di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche (DISCAFF), poiché costituiscono la parte di spese di gestione comuni con tali 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 € 170.665,74. In



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

---

particolare, sono stati acquistati un CIG37225590DE Sequenziatore: 3100 to 3130xl instrument upgrade kit e un Lettore Micropiastre Victor X4 Multilabel counter mod.2030-0040 con Red PMT subassembly\_Factory Installato e altre apparecchiature necessarie al funzionamento dei laboratori di ricerca.

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

- ha co-finanziato 15 assegni di ricerca (3 nuove istituzioni, 9 rinnovi, 3 regionali);
- ha istituito 2 assegni di ricerca a totale carico;
- 27 borse di studio per il supporto alla ricerca;
- ha stipulato 1 contratto di collaborazione professionale.

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 10 borse di dottorato in aggiunta a quelle ministeriali.

I progetti di ricerca in corso durante l'anno 2011 sono stati numerosi ed hanno riguardato molteplici tematiche relative a 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 Dipartimento di Scienze Mediche afferiscono i centri di ricerca IRCAD e CIGEP di cui si allegano le relazioni dell'attività scientifica

Novara, 02/03/2012

Il Direttore

Prof. Ilario Viano



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

---

## **ALLEGATO 1**

### **DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE**

#### **Linee di ricerca del 2011**

##### **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.



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

---

- 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



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

---

### **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



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

---

- 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**



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

---

#### **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



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

---

## ALLEGATO 2

### Dipartimento di Scienze Mediche – Pubblicazioni 2011

n° totale docenti: **37** (in servizio al 31/10/2011)

n° pubblicazioni totali (nessuna su riviste non indicizzate)	<b>155</b>
n° pubblicazioni su riviste indicizzate (di cui n= 8 su riviste indicizzate, ma senza impact factor ISI)	<b>155</b>
<b>n° pubblicazioni su riviste indicizzate e con impact factor ISI</b>	<b>147 * &amp;</b>

Impact factor totale*	<b>808</b>
Impact factor medio (SD)*	<b>5.5</b> (3.4)
Impact factor mediano (range)*	<b>5.3</b> (0.3 – 36.1)

Distribuzione IF *	IF	n (%)
	< 1	7 (4.8%)
1 – 3	15 (10.2%)	
3 – 6	59 (40.1%)	
6 – 10	61 (41.5%)	



	> 10	5 <b>(3.4%)</b>
Distribuzione IF *	<b>IF</b>	n (%)
	≥ 3	125 <b>(85%)</b>
	≥ 6	66 <b>(44.9%)</b>

	quartile	n (%)	Distrib.	n (%)
Impact Factor Normalizzato in base alle Categorie ISI *	Q1 <sup>#</sup>	119 <b>(81%)</b>	1° quintile <sup>##</sup>	112 <b>(76.2%)</b>
	Q2	15 <b>(10.2%)</b>	2° quintile	21 <b>(14.3%)</b>
	Q3	11 <b>(7.5%)</b>	5° decile	1 <b>(0.7%)</b>
	Q4	2 <b>(1.3%)</b>	2 <sup>a</sup> metà	13 <b>(8.8%)</b>

\* analisi fatta su n = 147

& **NOTA:** su 147 pubblicazioni, 73 sono dei Fisici (Arneodo – Ruspa)

<sup>#</sup> Q1= il quartile dove sono posizionate le riviste migliori

<sup>##</sup> distribuzione suddivisa come per analisi ANVUR/VQR:

1° quintile (80.1-100%, dove sono posizionate le riviste migliori)

5° decile (50.1-60%)

2° quintile (60.1-80%)

2<sup>a</sup> metà (0.1-50%)



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

---

### **ALLEGATO 3.**

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

PRESIDENTE PROF. GIANNI BONA

ATTIVITÀ SVOLTA NELL' ANNO 2011

#### **1. Obiettivi della ricerca: Approccio proteomico per la valutazione delle molecole principalmente coinvolte nel deficit di vitamina D nell'obesità pediatrica.**

##### **Risultati ottenuti**

Obiettivi: La vitamina D (25OHD) sta assumendo un ruolo emergente nell'obesità, nell'insulino-resistenza e nel diabete di tipo 2. Non è ancora noto come la 25OHD agisca nel modulare le comorbidità secondarie all'obesità. Scopo dello studio è stato valutare le differenze nel profilo proteomico plasmatico in bambini obesi in rapporto alla 25OHD circolante ed al trattamento sostitutivo con vitamina D3.

Metodi: Sono stati studiati basamente 42 soggetti pediatrici obesi divisi in due gruppi sulla base di livelli insufficienti (G1; 18 soggetti; 25OHD <14.5 ng/ml) o normali (G2; 24 soggetti; >30.0ng/ml) di 25OHD. Otto soggetti G1 sono stati trattati per 12 mesi con 400 UI/die di Vitamina D3. Le valutazioni plasmatiche proteomiche sono state eseguite con 2D-elettroforesi prima con IPG pH3-10 e successivamente con IPG più ristretto; sono state eseguite quantificazioni di spot, di peso molecolare e di pI utilizzando il PDQuest.

Risultati: Utilizzando il IPG pH3-10, 28 spot si sono dimostrati diversi ( $p < 0.05$ ) tra G1 e G2, di cui il 57% rientrava nel pI 3-6. L'analisi ristretta a IPG pH3-6 ha identificato 20 spot diversi tra i due gruppi ( $p < 0.05$ ). Nel 20% di proteine risultato up-regolato tra G1 e G2 si è identificata l'adiponectina che è stata scelta per uno studio conformazionale sulla base del suo ruolo nell'obesità, nonché per la posizione del suo gene in un locus di suscettibilità per essa. L'analisi tramite WIB ha mostrato come i livelli di adiponectina monomerica fossero maggiori nei soggetti G2 rispetto ai G1 (media $\pm$ DS: 7189.1 $\pm$ 383.6 vs 8594.6 $\pm$ 587.2 AU;  $p < 0.035$ ). Il 80% dei soggetti G1 trattati con vitamina D3 ha normalizzato i livelli di 25OHD con un incremento del 13.4% dei livelli di adiponectina al 12° mese di terapia in modo indipendente dal peso ( $p < 0.01$ ).



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

---

Conclusioni: L'utilizzo di un approccio proteomico per identificare le molecole circolanti principalmente legate al ruolo della 25OHD nell'obesità pediatrica e nelle sue comorbidità ha dimostrato un'espressione alterata dell'adiponectina nei soggetti con un'insufficienza di 25OHD, la quale migliora parzialmente con il trattamento suppletivo a basso dosaggio. Studi ulteriori sono necessari per comprendere come siano regolate le diverse isoforme dell'adiponectina nell'obesità pediatrica in rapporto ai livelli di 25OHD.

## **2. Obiettivi della ricerca: Screening genetico dell'ipertireotropinemia in età pediatrica**

### **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. Nel nostro studio sono stati reclutati 108 pazienti pediatrici (M/F:56/52) affetti da ipotiroidismo subclinico; tutti i soggetti presentavano inoltre tiroide in sede e di dimensioni normali e non presentavano invece autoimmunità oppure patologie correlabili alla tiroide. Per l'analisi molecolare i dieci esoni del gene del TSHR sono stati amplificati, visualizzati su gel di agarosio e sottoposti a sequenziamento diretto. Nel nostro gruppo di pazienti sono state identificate 3 mutazioni missenso note (P162A, D410N e T477I) e 3 variazioni non ancora descritte in letteratura (IVS9 +3bp A>G, IVS2 -84bp C>G e A673D). Tutte le variazioni sono state trovate in condizione di eterozigosi. Sono stati inoltre eseguiti gli studi funzionali in vitro sulla mutazione non senso W520X identificata in una paziente di 6 anni: è stato possibile osservare una riduzione sia dell'espressione del recettore mutato in membrana che una ridotta produzione di secondi messaggeri intracellulari.

La resistenza all'azione degli ormoni tiroidei (RTH o Sindrome di Refetoff) è un raro disordine endocrinologico caratterizzato da una ridotta risposta dell'ipofisi e dei tessuti periferici all'ormone tiroideo. I pazienti presentano generalmente elevati livelli sierici di ormoni tiroidei, in presenza di livelli normali o solo leggermente elevati di TSH; il fenotipo clinico osservabile è estremamente eterogeneo, anche se nel



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

---

90% dei casi la sindrome è geneticamente determinata dalla presenza di mutazioni localizzate nell'isoforma  $\beta$  del gene per il recettore dell'ormone tiroideo (THRB). Per il nostro studio abbiamo reclutato 38 pazienti (M/F: 21/17) affetti da RTH. Il gene THRB è stato amplificato e sottoposto a sequenziamento diretto; nei nostri pazienti sono state identificate 3 mutazioni missenso in eterozigosi già descritte in letteratura: A234T, R438H e P453A.

In una paziente di 3 anni giunta all'osservazione per scarso accrescimento e nella madre è stata inoltre identificata la nuova variazione in eterozigosi nell'esone 8 del gene T827A (ATC→AAC) che comporta la sostituzione di un residuo di isoleucina con un residuo di asparagina in posizione 276 (I276N). In entrambi i soggetti è stata rilevata inoltre la presenza di anticorpi anti-tireoperossidasi. La sindrome RTH deve essere quindi sospettata nei pazienti con elevati livelli di ormoni tiroidei, anche in associazione a tiroidite autoimmune.

## **Obiettivi della ricerca: Approccio proteomico per la valutazione del quadro infiammatorio nell'obesità: ruolo preventivo del cacao.**

### **Risultati ottenuti**

L'obesità costituisce una delle più importanti sfide della sanità pubblica, ormai a livello globale. La dieta gioca un ruolo cruciale non solo per la riduzione di un eccessivo apporto calorico ma soprattutto per la normalizzazione dell'infiammazione caratteristica del tessuto adiposo in soggetti obesi. I componenti della dieta, come i polifenoli presenti nel cacao (*Theobroma cacao* L.), hanno delle caratteristiche importanti per la salute, tra le quali proprietà antiossidanti, riduzione dell'attivazione e funzionalità piastrinica e modulazione dello stato infiammatorio. I monociti sono i principali effettori e regolatori dell'infiammazione e giocano un ruolo cardine per studiare il ruolo dei componenti della dieta e dei loro metaboliti sullo stato infiammatorio nel tessuto adiposo.

Il principale obiettivo di questa ricerca è quello di studiare i meccanismi molecolari attraverso i quali le componenti bioattive del cacao possano modulare lo stato infiammatorio nei soggetti obesi.

Nonostante i promettenti dati in modelli animali, allo stato attuale non vi è alcuna relazione specifica sulla biodisponibilità dei flavonoidi e il loro possibile effetto sullo stato infiammatorio negli esseri umani. Per



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

---

questo motivo è stata eseguita una cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa (LC-MS), per valutare la biodisponibilità dell'epicatechina, in particolare del corrispondente metabolita glucuronato, nel plasma di soggetti trattati in acuto e in cronico con il cacao in forma di tavolette di cioccolato. Sulla base di questi risultati preliminari, le principali componenti bioattive del cacao: epicatechina, teobromina e clovamide sono state testate in esperimenti tempo e dose dipendenti, in primo luogo utilizzando la linea cellulare di monociti, Mono-Mac 6 (MM6) con funzioni fisiologiche e caratteristiche simili ai monociti umani circolanti, e in secondo luogo utilizzando monociti umani isolati dal sangue di pazienti. Dopo i trattamenti le cellule sono state lisate e in seguito all'elettroforesi bidimensionale è stata effettuata l'analisi del profilo proteico utilizzando il software statistico PDQuest (versione 8.0). I risultati più significativi sono stati osservati dopo 48 ore di incubazione con 10  $\mu$ M di ciascun componente. I profili proteici hanno mostrato cambiamenti significativi di espressione rispetto al basale in diversi punti che sono stati significativamente sovra- e sotto-espresi con i tre trattamenti ( $P < 0,05$ ). I dati ottenuti dalla biodisponibilità e dall'analisi proteica rappresentano la fase preliminare di uno studio in corso che contribuirà a comprendere il ruolo della dieta sui meccanismi infiammatori legati all'obesità.

#### Lavori pubblicati

[Isolated GHD: investigation and implication of JAK/STAT related genes before and after rhGH treatment.](#) Trovato L, Riccomagno S, Prodam F, Genoni G, Walker GE, **Moia S**, Bellone S, Bona G. Pituitary. 2011 Oct 22. [Epub ahead of print]

[A novel HESX1 splice mutation causes isolated GH deficiency by interfering with mRNA processing.](#) Vivenza D, Godi M, Faienza MF, Mellone S, **Moia S**, Rapa A, Petri A, Bellone S, Riccomagno S, Cavallo L, Giordano M, Bona G. Eur J Endocrinol. 2011, 164(5):705-13.

IL PRESIDENTE DEL CENTRO  
PROF. GIANNI BONA



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

---

#### **ALLEGATO 4.**

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

PRESIDENTE PROF. Mario PIRISI

ATTIVITÀ SVOLTA NELL'ANNO 2011

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



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

---

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 è 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 sulfaniluree e diabete geneticamente determinato da mutazioni di Kir 6.2 (codificante per il recettore di sulfalilure)
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 autoimmune: 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 fagato 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 genotipo1. Inoltre tra i pazienti sottoposti a trapianto di fegato il possesso dell'allele mutato risulta correlato ad un aumentato rischio di sviluppare HCC.



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

---

#### 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, Collereto 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 Baltimora
- 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





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

---

- 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
- Institut Pasteur, Unité Hépacivirus Rue du Dr. Roux 75724 Paris, France
- Centre for Experimental Medicine and Rheumatology, William Harvey Research Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London EC1M 6BQ, UK

PROGETTI (FINANZIAMENTI OTTENUTI DAL CENTRO)

ENTE FINANZIATORE	PROGETTO	ANNO di erogazione	SOMMA ELARGITA
Fondazione Cariplo	Progetto CARIPLIO 2010 "Search for Genes..."	2011	150.000
ASSOCIAZIONE AMICO CANOBIO	Finanziamento borsa di studio progetto "Ricerca di fattori genetici associati alla SLA"	2011	20.000
DONAZIONI PRIVATI		2011	680
Roche spa	Contributo liberale a favore dell'IRCAD per borsa di studio	2011	18.000
			188.680



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

---

## PUBBLICAZIONI

1. Airoidi A, Bozzola C, Quaglia M, Stratta P. The missing 'interstitial vasculitis'. *Kidney Int*; **79**(1):137-8; author reply 138.
2. Albano E. Role of adaptive immunity in alcoholic liver disease. *Int J Hepatol*; **2012**:893026.
3. Audrito V, Vaisitti T, Rossi D, et al. Nicotinamide blocks proliferation and induces apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells through activation of the p53/miR-34a/SIRT1 tumor suppressor network. *Cancer Res*; **71**(13):4473-83.
4. Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E, et al. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transpl Int*; **24**(1):43-50.
5. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology*; **53**(4):1118-26.
6. Bulian P, Tarnani M, Rossi D, et al. Multicentre validation of a prognostic index for overall survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Oncol*; **29**(2):91-9.
7. Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S, et al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *J Endocrinol Invest*.
8. Chigrinova E, Mian M, Scandurra M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with concordant bone marrow involvement has peculiar genomic profile and poor clinical outcome. *Hematol Oncol*; **29**(1):38-41.
9. Chigrinova E, Mian M, Shen Y, et al. Integrated profiling of diffuse large B-cell lymphoma with 7q gain. *Br J Haematol*; **153**(4):499-503.
10. Crowther-Swanepoel D, Di Bernardo MC, Jamroziak K, et al. Common genetic variation at 15q25.2 impacts on chronic lymphocytic leukaemia risk. *Br J Haematol*; **154**(2):229-33.
11. Dal Bo M, Rossi FM, Rossi D, et al. 13q14 deletion size and number of deleted cells both influence prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*; **50**(8):633-43.
12. Dal-Bo M, Del Giudice I, Bomben R, et al. B-cell receptor, clinical course and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia: the growing saga of the IGHV3 subgroup gene usage. *Br J Haematol*; **153**(1):3-14.



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

---

13. Elia L, Grammatico S, Paoloni F, et al. Clinical outcome and monitoring of minimal residual disease in patients with acute lymphoblastic leukemia expressing the MLL/ENL fusion gene. *Am J Hematol*; **86**(12):993-7.
14. Fabbri G, Rasi S, Rossi D, et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med*; **208**(7):1389-401.
15. Falco P, Levis A, Stacchini A, et al. Prognostic relevance of cytometric quantitative assessment in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*; **87**(5):409-18.
16. Falletti E, Bitetto D, Fabris C, et al. Role of interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism on the histological outcome of chronic hepatitis C: relationship with gender and viral genotype. *J Clin Immunol*; **31**(5):891-9.
17. Falletti E, Cmet S, Fabris C, et al. Association between the epidermal growth factor rs4444903 G/G genotype and advanced fibrosis at a young age in chronic hepatitis C. *Cytokine*; **57**(1):68-73.
18. Fangazio M, De Paoli L, Rossi D, Gaidano G. Predictive markers and driving factors behind Richter syndrome development. *Expert Rev Anticancer Ther*; **11**(3):433-42.
19. Ferretti E, Bertolotto M, Deaglio S, et al. A novel role of the CX3CR1/CX3CL1 system in the cross-talk between chronic lymphocytic leukemia cells and tumor microenvironment. *Leukemia*; **25**(8):1268-77.
20. Iafusco D, Bizzarri C, Cadario F, et al. No beta cell desensitisation after a median of 68 months on glibenclamide therapy in patients with KCNJ11-associated permanent neonatal diabetes. *Diabetologia*; **54**(10):2736-8.
21. Kwee I, Rancoita PM, Rinaldi A, et al. Genomic profiles of MALT lymphomas: variability across anatomical sites. *Haematologica*; **96**(7):1064-6.
22. Laurenti L, Tarnani M, Nichele I, et al. The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: a retrospective multicentric GIMEMA experience. *Am J Hematol*; **86**(12):1007-12.
23. Mian M, Gaidano G, Conconi A, et al. High response rate and improvement of long-term survival with combined treatment modalities in patients with poor-risk primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma: an International Extranodal Lymphoma Study Group and Intergruppo Italiano Linfomi study. *Leuk Lymphoma*; **52**(5):823-32.
24. Minisini R, Giarda P, Grossi G, et al. Early activation of interferon-stimulated genes in human liver allografts: relationship with acute rejection and histological outcome. *J Gastroenterol*; **46**(11):1307-15.



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

---

25. Naldi P, Collimedaglia L, Vecchio D, et al. Predictors of attack severity and duration in multiple sclerosis: a prospective study. *Open Neurol J*;5:75-82.
26. Paraboschi EM, Solda G, Gemmati D, et al. Genetic association and altered gene expression of mir-155 in multiple sclerosis patients. *Int J Mol Sci*;12(12):8695-712.
27. Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature*;471(7337):189-95.
28. Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet*;43(9):830-7.
29. Pession A, Masetti R, Gaidano G, et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: consensus of an Italian expert panel. *Adv Ther*;28(8):684-97.
30. Pinato DJ, Rossi D, Minh MT, et al. Hepatitis B virus and lymphomagenesis: novel insights into an occult relationship. *Dig Liver Dis*;44(3):235-8.
31. Quaglia M, Canavese C, Stratta P. Early nephrology referral: how early is early enough? *Arch Intern Med*;171(22):2065-6; author reply 2067.
32. Rasi S, Brusca A, Rinaldi A, et al. Saliva is a reliable and practical source of germline DNA for genome-wide studies in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*;35(10):1419-22.
33. Rasi S, Spina V, Brusca A, et al. A variant of the LRP4 gene affects the risk of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol*;152(3):284-94.
34. Rinaldi A, Mian M, Chigrinova E, et al. Genome-wide DNA profiling of marginal zone lymphomas identifies subtype-specific lesions with an impact on the clinical outcome. *Blood*;117(5):1595-604.
35. Rinaldi A, Mian M, Kwee I, et al. Genome-wide DNA profiling better defines the prognosis of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*;154(5):590-9.
36. Rinaldi A, Ponzoni M, Uccella S, et al. In vitro efficacy of tyrosine kinase inhibitors: SYK and BCR-ABL inhibitors in lymphomas. *Hematol Oncol*;29(3):164-6.
37. Rossi D, Brusca A, Spina V, et al. Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness. *Blood*;118(26):6904-8.
38. Rossi D, Deaglio S, Dominguez-Sola D, et al. Alteration of BIRC3 and multiple other NF-kappaB pathway genes in splenic marginal zone lymphoma. *Blood*;118(18):4930-4.



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

---

39. Rossi D, Gaidano G. Tracking the biological risk of coronary artery disease in HIV-infected individuals: the case of circulating endothelial progenitor cells. *Aids*;25(3):379-81.
40. Rossi D, Rasi S, Di Rocco A, et al. The host genetic background of DNA repair mechanisms is an independent predictor of survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*;117(8):2405-13.
41. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*;117(12):3391-401.
42. Rossi D, Spina V, Forconi F, et al. Molecular history of richter syndrome: Origin from a cell already present at the time of chronic lymphocytic leukemia diagnosis. *Int J Cancer*.
43. Saborit-Villarroya I, Vaisitti T, Rossi D, et al. E2A is a transcriptional regulator of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*;25(3):479-88.
44. Sainaghi PP, Bellan M, Antonini G, Bellomo G, Pirisi M. Unsuppressed parathyroid hormone in patients with autoimmune/inflammatory rheumatic diseases: implications for vitamin D supplementation. *Rheumatology (Oxford)*;50(12):2290-6.
45. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*;476(7359):214-9.
46. Serra S, Horenstein AL, Vaisitti T, et al. CD73-generated extracellular adenosine in chronic lymphocytic leukemia creates local conditions counteracting drug-induced cell death. *Blood*;118(23):6141-52.
47. Stratta P, Canavese C, Cena T, et al. Low-molecular-weight-heparin and pregnancy, when the dose does it: a nephrologist's opinion: a rebuttal. *J Thromb Haemost*;9(10):2127-9; author reply 2129-30.
48. Stratta P, Gravellone L, Cena T, et al. Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 old patients with blood cell dyscrasias: a single center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*;79(1):31-42.
49. Stratta P, Quaglia M, Cena T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*.
50. Testoni M, Kwee I, Greiner TC, et al. Gains of MYC locus and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Br J Haematol*;155(2):274-7.
51. Wade R, Di Bernardo MC, Richards S, et al. Association between single nucleotide polymorphism-genotype and outcome of patients with chronic



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

---

- lymphocytic leukemia in a randomized chemotherapy trial. *Haematologica*; **96**(10):1496-503.
52. Zeng H, Locatelli M, Bardelli C, et al. Anti-inflammatory properties of clovamide and Theobroma cacao phenolic extracts in human monocytes: evaluation of respiratory burst, cytokine release, NF-kappaB activation, and PPARgamma modulation. *J Agric Food Chem*; **59**(10):5342-50.
  53. Costa S, Borgogna C, Mondini M, et al. Redistribution of the nuclear protein IFI16 into the cytoplasm of ultraviolet B-exposed keratinocytes as a mechanism of autoantigen processing. *Br J Dermatol*; **164**(2):282-90.
  54. Alonso-Perez E, Suarez-Gestal M, Calaza M, et al. Association of systemic lupus erythematosus clinical features with European population genetic substructure. *PLoS One*; **6**(12):e29033.
  55. Anedda F, Zucchelli M, Schepis D, et al. Multiple polymorphisms affect expression and function of the neuropeptide S receptor (NPSR1). *PLoS One*; **6**(12):e29523.
  56. Barizzone N, Marchini M, Cappiello F, et al. Association of osteopontin regulatory polymorphisms with systemic sclerosis. *Hum Immunol*; **72**(10):930-4.
  57. Bergamaschi L, Ban M, Barizzone N, et al. Association of HLA class I markers with multiple sclerosis in the Italian and UK population: evidence of two independent protective effects. *J Med Genet*; **48**(7):485-92.
  58. Castillejo-Lopez C, Delgado-Vega AM, Wojcik J, et al. Genetic and physical interaction of the B-cell systemic lupus erythematosus-associated genes BANK1 and BLK. *Ann Rheum Dis*; **71**(1):136-42.
  59. Corrado L, Bergamaschi L, Barizzone N, et al. Association of the CBLB gene with multiple sclerosis: new evidence from a replication study in an Italian population. *J Med Genet*; **48**(3):210-1.
  60. Corrado L, Carlomagno Y, Falasco L, et al. A novel peripherin gene (PRPH) mutation identified in one sporadic amyotrophic lateral sclerosis patient. *Neurobiol Aging*; **32**(3):552 e1-6.
  61. Corrado L, Gagliardi S, Carlomagno Y, et al. VPS54 genetic analysis in ALS Italian cohort. *Eur J Neurol*; **18**(4):e41-2.
  62. Corrado L, Mazzini L, Oggioni GD, et al. ATXN-2 CAG repeat expansions are interrupted in ALS patients. *Hum Genet*; **130**(4):575-80.
  63. Del Bo R, Tiloca C, Pensato V, et al. Novel optineurin mutations in patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; **82**(11):1239-43.



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

---

64. Fogh I, D'Alfonso S, Gellera C, et al. No association of DPP6 with amyotrophic lateral sclerosis in an Italian population. *Neurobiol Aging*; **32**(5):966-7.
65. Teruel M, Martin JE, Ortego-Centeno N, et al. Novel association of acid phosphatase locus 1\*C allele with systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*; **73**(1):107-10.

Il Presidente IRCAD  
Prof. Mario Pirisi