

Annalisa CHIOCCHETTI

Nata a Empangeni (Sud Africa), residente a Novara
Ricercatore non confermato
MED/04 Patologia generale

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Mediche
Tel.: 0321 660 668 Fax: 0321 620 421
E-mail: annalisa.chiocchetti@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 2005-oggi: Ricercatore confermato.

INSEGNAMENTI. 2009: Immunologia, Immunologia applicata, Modelli animali e cellulari in Patologia Umana.

CURRICULUM. Si laurea nel 1993 in Scienze Biologiche presso l'Università degli Studi di Torino con il punteggio di 110/110 con lode e dignità di stampa. Dal 1994 al 1998 svolge il Dottorato di ricerca in "Biologia Umana: basi molecolari e cellulari" presso la Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Torino.

Dal 1997 al 2001 frequenta la Scuola di Specialità in Biochimica Clinica della Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Torino. Nel 1999 svolge un anno di Post Dottorato a Parigi (Francia) presso l'Institut de Génétique et Microbiologie dell'Università di Parigi Sud.

Nel 2005 è Assegnista di ricerca nel laboratorio di Immunologia del Prof. U. Dianzani presso l'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro". Nel marzo dello stesso anno vince un concorso da ricercatore nel settore scientifico disciplinare MED04. Nell'ottobre 2007 si laurea in Medicina e Chirurgia con 110/110 lode e menzione d'onore.

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Ricerca di geni coinvolti nello sviluppo della Sindrome Autoimmune Linfoproliferativa; ruolo della citochina proinfiammatoria Osteopontina nelle malattie autoimmuni.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

Osteopontina nello sviluppo della Sindrome Autoimmune Linfoproliferativa. Mediante "macroarray" a cDNA e dosaggio dei livelli sierici mediante ELISA, abbiamo evidenziato che i pazienti affetti da ALPS iperesprimono la citochina proinfiammatoria osteopontina (OPN). L'analisi delle variazioni nucleotidiche nel cDNA di OPN, ha evidenziato la presenza di tre aplotipi (A, B, C) nella popolazione italiana; il rischio relativo di sviluppare ALPS è ridotto di circa 8 volte negli omozigoti per A. Vari dati dimostrano che gli aplotipi B e C causano una aumentata produzione di OPN rispetto all'aplotipo A. Questi dati suggeriscono che elevati livelli di OPN, dovuti a specifici aplotipi del gene, svolgono un ruolo nell'ALPS.

Osteopontina nello sviluppo della Sclerosi Multipla e nel LES. Abbiamo successivamente validato i dati ottenuti sui pazienti con ALPS investigando il ruolo di OPN in altre malattie autoimmuni, come la sclerosi multipla (MS) e il lupus eritematoso sistemico (LES). In un'analisi che ha coinvolto 425 MS, 394 SLE e 479 controlli, abbiamo dimostrato in entrambe le malattie un aumento della frequenza dei genotipi non-AA, che conferivano un aumento del rischio di malattia di circa 1.5 volte in entrambe le malattie ($p < 0.01$) e un corrispondente aumento dei livelli sierici di OPN. Questi dati suggeriscono che la produzione di elevati livelli di OPN dovuta a particolari varianti alleliche del gene è un fattore di predisposizione per l'autoimmunità.

Mutazioni di caspasi 9 e sviluppo di immunodeficienza comune variabile. Abbiamo individuato una mutazione puntiforme nel gene di caspasi-9 (A/C in posizione 710 del cDNA) in due pazienti; il paziente-1 con un quadro clinico ALPS associato ad una severa immunodeficienza comune variabile, il paziente 2 con una moderata ipogammaglobulinemia che nella vita adulta ha sviluppato un linfoma di Burkitt. La mutazione sostituisce l'istidina 237, localizzata nel sito catalitico, in una prolina. La mutazione è stata ereditata dal padre del paziente 1 che l'ha trasmessa anche ad una sorella sana; si tratta di una mutazione ereditaria anche per il paziente 2 perché si ritrova anche nella sorella. I linfociti T di tutti i soggetti con la mutazione presentano una ridotta risposta allo stimolo mitogenico in vitro, associato ad una ridotta sintesi di citochine; inoltre tutti presentano un difetto apoptotico della via mitocondriale. La trasfezione del cDNA di caspasi-9 mutato conferisce alle cellule un difetto nella proliferazione cellulare e nelle risposte effettrici.

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI.

- 1: Ferretti M, Gattorno M, Chiocchetti A, Mesturini R, Orilieri E, Bensi T, Sormani MP, Cappellano G, Cerutti E, Nicola S, Biava A, Bardelli C, Federici S, Ceccherini I, Baldi M, Santoro C, Dianzani I, Martini A, Dianzani U. The 423Q polymorphism of the X-linked inhibitor of apoptosis gene influences monocyte function and is associated with periodic fever. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3476-84. PubMed PMID: 19877056.
- 2: Comi C, Osio M, Ferretti M, Mesturini R, Cappellano G, Chiocchetti A, Carecchio M, Nascimbene C, Varrasi C, Cantello R, Mariani C, Monaco F, Dianzani U. Defective Fas-mediated T-cell apoptosis predicts acute onset CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2009 Jun;14(2):101-6. PubMed PMID: 19691532.
- 3: Bensi T, Mele F, Ferretti M, Norelli S, El Daker S, Chiocchetti A, Maria Rojo J, Cauda R, Dianzani U, Savarino A. Evaluation of the antiretroviral effects of a PEG-conjugated peptide derived from human CD38. *Expert Opin Ther Targets.* 2009 Feb;13(2):141-52. PubMed PMID: 19236233.
- 4: Vaschetto R, Nicola S, Olivieri C, Boggio E, Piccolella F, Mesturini R, Damnotti F, Colombo D, Navalesi P, Della Corte F, Dianzani U, Chiocchetti A. Serum levels of osteopontin are increased in SIRS and sepsis. *Intensive Care Med.* 2008 Dec;34(12):2176-84. Epub 2008 Sep 20. PubMed PMID: 18807011.
- 5: Cappellano G, Orilieri E, Comi C, Chiocchetti A, Bocca S, Boggio E, Bernardone IS, Cometa A, Clementi R, Barizzone N, D'Alfonso S, Corrado L, Galimberti D, Scarpini E, Guerini FR, Caputo D, Paolicelli D, Trojano M, Figà-Talamanca L, Salvetti M, Perla F, Leone M, Monaco F, Dianzani U. Variations of the perforin gene in patients with multiple sclerosis. *Genes Immun.* 2008 Jul;9(5):438-44. Epub 2008 May 22. PubMed PMID: 18496551.
- 6: Orilieri E, Cappellano G, Clementi R, Cometa A, Ferretti M, Cerutti E, Cadario F, Martinetti M, Larizza D, Calcaterra V, D'Annunzio G, Lorini R, Cerutti F, Bruno G, Chiocchetti A, Dianzani U. Variations of the perforin gene in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2008 Apr;57(4):1078-83. Epub 2008 Jan 15. PubMed PMID: 18198357.
- 7: Cerutti E, Campagnoli MF, Ferretti M, Garelli E, Crescenzo N, Rosolen A, Chiocchetti A, Lenardo MJ, Ramenghi U, Dianzani U. Co-inherited mutations of Fas and caspase-10 in development of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *BMC Immunol.* 2007 Nov 13;8:28. PubMed PMID: 17999750; PubMed Central PMCID: PMC2211507.
- 8: De Franco S, Chiocchetti A, Ferretti M, Castelli L, Cadario F, Cerutti F, Rabbone I, Indelicato M, Mazzarino C, Chessa M, Bona G, Dianzani U. Defective function of the Fas apoptotic pathway in type 1 diabetes mellitus correlates with age at onset. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007 Jul-Sep;20(3):567-76. PubMed PMID: 17880769.
- 9: Castelli L, Comi C, Chiocchetti A, Nicola S, Mesturini R, Giordano M, D'Alfonso S, Cerutti E, Galimberti D, Fenoglio C, Tesser F, Yagi J, Rojo JM, Perla F, Leone M, Scarpini E, Monaco F, Dianzani U. ICOS gene haplotypes correlate with IL10 secretion and multiple sclerosis evolution. *J Neuroimmunol.* 2007 May;186(1-2):193-8. Epub 2007 May 3. PubMed PMID: 17481737.
- 10: Mesturini R, Nicola S, Chiocchetti A, Bernardone IS, Castelli L, Bensi T, Ferretti M, Comi C, Dong C, Rojo JM, Yagi J, Dianzani U. ICOS cooperates with CD28, IL-2, and IFN-gamma and modulates activation of human naïve CD4+ T cells. *Eur J Immunol.* 2006 Oct;36(10):2601-12. PubMed PMID: 17013990.
- 11: Clementi R, Chiocchetti A, Cappellano G, Cerutti E, Ferretti M, Orilieri E, Dianzani I, Ferrarini M, Bregni M, Danesino C, Bozzi V, Putti MC, Cerutti F, Cometa A, Locatelli F, Maccario R, Ramenghi U, Dianzani U. Variations of the perforin gene in patients with autoimmunity/lymphoproliferation and defective Fas function. *Blood.* 2006 Nov 1;108(9):3079-84. Epub 2006 May 23. PubMed PMID:16720836.
- 12: Campagnoli MF, Garbarini L, Quarello P, Garelli E, Carando A, Baravalle V, Doria A, Biava A, Chiocchetti A, Rosolen A, Dufour C, Dianzani U, Ramenghi U. The broad spectrum of autoimmune lymphoproliferative disease: molecular bases, clinical features and long-term follow-up in 31 patients. *Haematologica.* 2006 Apr;91(4):538-41. Epub 2006 Mar 15. PubMed PMID: 16537120.
- 13: Comi C, Gaviani P, Leone M, Ferretti M, Castelli L, Mesturini R, Ubezio G, Chiocchetti A, Osio M, Muscia F, Bogliun G, Corso G, Gavazzi A, Mariani C, Cantello R, Monaco F, Dianzani U. Fas-mediated T-cell apoptosis is impaired in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2006 Mar;11(1):53-60. PubMed PMID: 16519782.

- 14: Chiocchetti A, Gibello L, Carando A, Aspesi A, Secco P, Garelli E, Loreni F, Angelini M, Biava A, Dahl N, Dianzani U, Ramenghi U, Santoro C, Dianzani I. Interactions between RPS19, mutated in Diamond-Blackfan anemia, and the PIM-1 oncoprotein. *Haematologica*. 2005 Nov;90(11):1453-62. PubMed PMID: 16266891.
- 15: Chiocchetti A, Comi C, Indelicato M, Castelli L, Mesturini R, Bensi T, Mazzarino MC, Giordano M, D'Alfonso S, Momigliano-Richiardi P, Liguori M, Zorzon M, Amoroso A, Trojano M, Monaco F, Leone M, Magnani C, Dianzani U. Osteopontin gene haplotypes correlate with multiple sclerosis development and progression. *J Neuroimmunol*. 2005 Jun;163(1-2):172-8. Epub 2005 Apr 25. PubMed PMID: 15885319.
- 16: D'Alfonso S, Barizzone N, Giordano M, Chiocchetti A, Magnani C, Castelli L, Indelicato M, Giacopelli F, Marchini M, Scorza R, Danieli MG, Cappelli M, Migliaresi S, Bigliardo B, Sabbadini MG, Baldissera E, Galeazzi M, Sebastiani GD, Minisola G, Ravazzolo R, Dianzani U, Momigliano-Richiardi P. Two single-nucleotide polymorphisms in the 5' and 3' ends of the osteopontin gene contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):539-47. PubMed PMID: 15692970.
- 17: Clementi R, Dagna L, Dianzani U, Dupré L, Dianzani I, Ponzoni M, Cometa A, Chiocchetti A, Sabbadini MG, Rugarli C, Ciceri F, Maccario R, Locatelli F, Danesino C, Ferrarini M, Bregni M. Inherited perforin and Fas mutations in a patient with autoimmune lymphoproliferative syndrome and lymphoma. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1419-24. PubMed PMID: 15459303.
- 18: Chiocchetti A, Indelicato M, Bensi T, Mesturini R, Giordano M, Sametti S, Castelli L, Bottarel F, Mazzarino MC, Garbarini L, Giacopelli F, Valesini G, Santoro C, Dianzani I, Ramenghi U, Dianzani U. High levels of osteopontin associated with polymorphisms in its gene are a risk factor for development of autoimmunity/lymphoproliferation. *Blood*. 2004 Feb 15;103(4):1376-82. Epub 2003 Oct 30. PubMed PMID: 14592838.

Orario di Ricevimento

(mercoledì dalle ore 10 alle ore 12 previo appuntamento telefonico (0321-660658 o email chiocche@med.unipmn.it)– Via Solaroli 17 primo piano Lab. Immunologia–