

Sandra D'ALFONSO

Nata a Torino, residente a Torino
Professore associato non confermato
MED/03 Genetica medica

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Mediche
Tel.: 0321 660 684 Fax: 0321 620 421
E-mail: sandra.dalfonso@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 1999-2004: Ricercatore confermato; 2004-2006: Professore associato non confermato.

INSEGNAMENTI. 1999-2005: Genetica umana e medica, Tecniche di analisi genetiche; 2005: Analisi informatica delle macromolecole; 1998-1999: Didattica integrativa: genetica umana.

CURRICULUM. Si è laureata in Scienze Biologiche nel 1988. Dal 1988 al 1991 è titolare di borse di studio di diversi Comitati Regionali Piemontesi presso il Dipartimento di Genetica dell'Università di Torino. Nel 1996 ottiene il titolo di Dottore di Ricerca in Genetica Umana.

Dal 1996 al 2004 è ricercatore di Genetica Umana presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia di Novara, Università del Piemonte Orientale. Dal dicembre 2004 è Professore Associato di Genetica Umana presso la stessa Facoltà.

È autore di 45 articoli su riviste con Impact Factor, di 10 capitoli-articoli su libri e di numerose comunicazioni a congressi principalmente su genetica del Sistema Maggiore di Istocompatibilità nell'uomo (HLA) e ricerca di geni di suscettibilità alle malattie autoimmuni.

È infine membro dell' Editorial Board della rivista Genes and Immunity dal 1999 e socio di European Federation for Immunogenetics e della Società Italiana Genetica Umana.

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Genetica del sistema maggiore di istocompatibilità nell'uomo (hla); fattori genetici di suscettibilità alle malattie autoimmuni; fattori genetici di suscettibilità alla sclerosi laterale amiotrofica.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

Ricerca di fattori genetici di suscettibilità per il lupus eritematoso sistemico (les). Sono stati ricercati fattori genetici di suscettibilità a LES mediante un'analisi di associazione sistematica con polimorfismi di tipo SNP (single nucleotide polymorphism) in geni localizzati in una regione candidata sul braccio lungo del cromosoma 1 precedentemente identificata con studi di linkage. Lo studio è stato focalizzato su una regione di 30 cM posizionata in 1q41 dove erano concentrati i più elevati valori di linkage. Questa regione comprende circa 160 geni, dei quali, solo la metà a funzione nota mentre i rimanenti codificano per proteine ipotetiche, a funzione ignota. Finora abbiamo selezionato dalle banche dati 395 SNP intragenici in circa 99 di questi geni (che includono il 96% dei geni noti). Quando era possibile per ciascun gene sono stati selezionati gli SNP più informativi utilizzando le informazioni del progetto internazionale "HapMap" (<http://www.hapmap.org>). Le frequenze dei polimorfismi selezionati sono state confrontate in 2 pool di DNA di pazienti e 2 pool di DNA di controlli. 5 SNP, localizzati in 4 geni diversi (Interleukin19, Interleukin 20, Complement Component Receptor 1 -Like, Centromere Protein F), hanno mostrato una differenza significativa ($p < 0.05$) di frequenza tra i pool di pazienti e i pool di controlli. Per il polimorfismo di IL19 il risultato non è stato confermato con uno studio caso-controllo classico analizzando individualmente i singoli campioni di DNA (536 pazienti e 216 controlli). Per i rimanenti 4 SNP è in corso la conferma del risultato.

È stata dimostrata un'associazione significativa con polimorfismi nel promotore (-156) e nel 3'UTR (+1239) del gene OPN. I polimorfismi associati mostrano un effetto sinergico. Il rischio associato alla presenza di due alleli di suscettibilità ad entrambi i loci è risultato 3.8 più elevato rispetto alla totale assenza di alleli di suscettibilità. Il genotipo + 1239 correla con la produzione della citochina.

Ricerca di fattori genetici di suscettibilità per la sclerosi multipla (sm). L'unico fattore genetico di suscettibilità a SM dimostrato con certezza risiede nella regione HLA. L'associazione più forte è con HLA-DRB1*1501 (DR15). Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che nella regione HLA vi siano altri geni di suscettibilità ad SM, indipendenti da DR. Per confermare e identificare geni HLA con effetto indipendente da DR nella popolazione dell'Italia continentale, abbiamo condotto uno studio di associazione intra-familiare con 15 marcatori della regione HLA localizzati fino a 7Mb centromerici al gene DR. Tra questi erano inclusi 4 microsatelliti tra classe I e HFE (emocromatosi) e 11 marcatori nel gene MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) comprendenti 2 microsatelliti localizzati rispettivamente al 5' del gene e nel 3'UTR, e 9 SNP di cui 5 nel promotore del gene, 1 variazione sinonima, 2 variazioni missenso (Val142Leu, Val145Ile) e una delezione di un aminoacido). MOG è un gene candidato per suscettibilità ad SM per funzione (è un costituente della mielina) e per posizione (mappa nella regione HLA a circa 3 Mb telomerico a DR proprio nella regione evidenziata dai precedenti studi). L'analisi di associazione ha evidenziato una trasmissione preferenziale dell'allele MOG- Val142 (64% trasmissione, $p=0.003$) e MOG -93T (70% trasmissione, $p=0.034$) rispettivamente nell'esone 3 e nella regione 5' di MOG. Queste associazioni sono indipendenti da DR15 e sono state confermate in uno studio caso-controllo su 351 pazienti e 435 controlli. Questi risultati indicano che polimorfismi nel gene MOG sono coinvolti nella suscettibilità a SM indipendentemente da HLA-DR15.

Ricerca di variazioni genetiche coinvolte nella suscettibilità alla sclerosi laterale amiotrofica (sla). La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa ad andamento progressivo che colpisce i motoneuroni della corteccia, del tronco cerebrale e del midollo spinale e che nella sua forma più comune porta a paralisi e morte entro 2-5 anni dall'esordio. L'etiologia è ignota ma le ricerche attuali ipotizzano una multifattorialità tra fattori genetici ed esogeni.

Circa il 10% dei casi SLA sono familiari mentre i rimanenti sono casi sporadici. Le due forme sono clinicamente indistinguibili. Il primo gene identificato è SOD1, sul cromosoma 21, che codifica per la superossido dismutasi, enzima che rimuove radicali liberi dalle cellule in quanto

detossifica i superossidi (Rosen et al. 1993). Sono descritte più di 100 mutazioni del gene SOD1 presenti in circa il 20% dei casi di SLA familiare e nel 5% di quelli sporadici. La maggioranza dei geni responsabili del restante 80% delle forme familiari non sono noti.

Lo scopo principale di questo filone di ricerca è l'identificazione di variazioni genetiche coinvolte nella suscettibilità o nell'evoluzione della SLA e la stima della loro frequenza nella popolazione italiana. A questo scopo è in corso, in una casistica di pazienti italiani affetti da SLA, uno screening sistematico di geni che sono stati trovati essere coinvolti nella suscettibilità alla SLA in altre popolazioni. I pazienti afferiscono alla Clinica Neurologica dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara. Obiettivo secondario ma importante, di questo progetto è la creazione di una banca di materiale biologico di pazienti SLA. Il materiale raccolto potrà essere utilizzato anche per studi futuri su altri geni.

Finora sono state cercate mutazioni nel gene SOD1 in 70 pazienti SLA di cui tre con una storia familiare. L'età media di insorgenza era di $54,3 \pm 14,5$ e la durata media della patologia di 45 ± 37 mesi. Da tutti i pazienti è stato ottenuto il consenso informato scritto per indagini genetiche a solo scopo di ricerca. L'analisi è stata condotta con DHPLC e sequenziamento diretto dei 5 esoni, delle sequenze introniche fiancheggianti e della 3'UTR del gene. Sono state identificate 3 mutazioni, tutte

nei pazienti sporadici (4.2%). La mutazione N65S è stata individuata in una donna di 50 anni che ha presentato i primi sintomi della malattia circa dieci anni prima, con prevalente coinvolgimento del II motoneurone a livello degli arti inferiori. Un paziente maschio di 46 anni presenta una nuova mutazione nonsense (K136X) nell'esone 5. L'insorgenza dei sintomi risaliva ad 1 anno prima con una rapida e progressiva perdita di forza muscolare e iperreflexia a livello della gamba sinistra. La terza mutazione (A95T) nell'esone 4 è presente in una paziente di 66 anni con un decorso di circa 20 anni. N65S è stata descritta solo in altri 3 casi con un fenotipo simile caratterizzato da una progressione lenta della malattia e dal prevalente coinvolgimento del II motoneurone. Il paziente con la mutazione troncante mostra una progressione rapida della malattia simile a quella della maggior parte dei pazienti con mutazioni nonsense nell'esone 5. La paziente con la mutazione A95T, a progressione molto lenta, risulta il secondo caso SLA descritto per questa mutazione. La somiglianza nei quadri clinici tra casi familiari precedentemente descritti e quelli sporadici identificati in questo

studio indica una buona correlazione genotipo-fenotipo per queste mutazioni e rafforza la necessità di estendere l'analisi genetica anche in casi apparentemente sporadici

E' in corso l'analisi di mutazione dei geni che codificano per la Periferina, l'Angiogenina e il VEGF (Vascular endothelial growth factor)

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI.

A. CHIOCCHETTI, C. COMI, M. INDELICATO, L. CASTELLI, R. MESTURINI, T. BENSÌ, M. C. MAZZARINO, M. GIORDANO, S. D'ALFONSO, P. MOMIGLIANO-RICHIARDI, M. LIGUORI, M. ZORZON, A. AMOROSO, M. TROJANO, F. MONACO, M. LEONE, C. MAGNANI, U. DIANZANI, *Osteopontin Gene Haplotypes Correlate with Multiple Sclerosis Development and Progression*, in "J Neuroimmunol." 163 (2005), pp. 172-178

S. D'ALFONSO, N. BARIZZONE, M. GIORDANO, A. CHIOCCHETTI, C. MAGNANI, L. CASTELLI, M. INDELICATO, F. GIACOPELLI, M. MARCHINI, R. SCORZA, M. G. DANIELI, M. CAPPELLI, S. MIGLIARESI, B. BIGLIARDO, M. G. SABBADINI, E. BALDISSERA, M. GALEAZZI, G. D. SEBASTIANI, G. MINISOLA, R. RAVAZZOLO, U. DIANZANI, P. MOMIGLIANO-RICHIARDI, *Two SNPs in the 5' and 3' end of the OPN (Osteopontin) Gene Contribute to Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus*, in "Arthritis and Rheumatism" 52 (2005), pp. 539-547

C. BALLERINI, F. R. GUERINI, G. ROMBOLÀ, E. ROSATI, L. MASSACESI, P. FERRANTE, D. CAPUTO, L. FIGÀ TALAMANCA, P. NALDI, M. LIGUORI, M. ALIZADEH, P. MOMIGLIANO-RICHIARDI, S. D'ALFONSO, *HLA-Multiple Sclerosis Association in Continental Italy and Correlation with Disease Prevalence in Europe*, in "J Neuroimmunol." 150 (2004), pp. 178-185

M. LIGUORI, S. SAWCER, E. SETAKIS, D. CLAYTON, A. COMPSTON, M. GIORDANO, S. D'ALFONSO, M. MELLAI, G. MALFERRARI, M. TROJANO, P. LIVREA, F. DE ROBERTIS, L. MASSACESI, A. REPICE, C. BALLERINI, T. BIAGIOLI, R. BOMPRESZI, S. CANNONI, G. RISTORI, M. SALVETTI, L. M. E. GRIMALDI, I. BIUNNO, G. COMI, M. LEONE, I. FERRO, P. NALDI, C. MILANESE, C. GELLERA, L. LA MANTIA, G. SAVETTIERI, G. SALEMI, P. ARIDON, D. CAPUTO, F. R. GUERINI, P. FERRANTE, P. MOMIGLIANO-RICHIARDI, *A Whole Genome Screen for Linkage Disequilibrium in Multiple Sclerosis Performed in a Continental Italian Population*, in "J. Neuroimmunology" 143 (2003), pp. 97-100

M. MELLAI, M. GIORDANO, S. D'ALFONSO, M. MARCHINI, R. SCORZA, M. G. DANIELI, M. LEONE, I. FERRO, M. LIGUORI, M. TROJANO, C. BALLERINI, L. MASSACESI, S. CANNONI, R. BOMPRESZI, P. MOMIGLIANO-RICHIARDI, *Prolactin (PRL) and Prolactin Receptor (PRLR) Gene Polymorphisms in Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus*, in "Hum Immunol." 64 (2003), pp. 274-284

A. S. LOUKA, A. NALUAI, S. D'ALFONSO, I. COTO, H. ASCHER, J. EK, M. GIORDANO, A. H. GUDJONSDOTTIR, M. MELLAI, P. MOMIGLIANO-RICHIARDI, S. PERCOPO, L. SAMUELSSON, J. WAHLSTROM, L. GRECO, L. M. SOLLID, *The IL12B Gene does not Confer Susceptibility to Coeliac Disease*, in "Tissue Antigens" 59 (2002), pp. 70-72

S. D'ALFONSO, M. MELLAI, M. GIORDANO, A. PASTORE, G. MALFERRARI, P. NALDI, A. REPICE, M. LIGUORI, S. CANNONI, C. MILANESE, D. CAPUTO, G. SAVETTIERI, P. MOMIGLIANO-RICHIARDI, THE ITALIAN GROUP FOR THE STUDY OF MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS, *Identification of Single Nucleotide Variations in the Coding and Regulatory Regions of the Myelin-Associated Glycoprotein Gene (MAG) and Study of their Association With Multiple Sclerosis*, in "J. of Neuroimmunology" 126 (2002), pp. 196-204

S. D'ALFONSO, M. GIORDANO, M. MELLAI, M. LANCENI, N. BARIZZONE, M. MARCHINI, R. SCORZA, M. G. DANIELI, M. CAPPELLI, P. ROVERE, M. G. SABBADINI, P. MOMIGLIANO-RICHIARDI, *Association Tests with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) of IL10 Markers indicate a Direct Involvement of a CA Repeat in the 5' Regulatory Region*, in "Genes and Immunity" 3 (2002), pp. 454-463

S. BROADLEY, S. SAWCER, S. D'ALFONSO, A. HENSIEK, F. CORADDU, J. GRAY, R. ROXBURGH, D. CLAYTON, M. SALVETTI, A. QUATTRONE, M. TROJANO, L. MASSACESI, A. COMPSTON, *A Genome Screen for Multiple Sclerosis in Italian Families*, in "Genes and Immunity" 2 (2001), pp. 205-210

S. D'ALFONSO, M. RAMPI, D. BOCCHIO, G. COLOMBO, R. SCORZA SMERALDI, P. MOMIGLIANO RICHARDI, *SLE Candidate Genes in the Italian Population: Evidence for a Significant Association of IL10*, in "Arthritis & Rheumatism" 43 (2000), pp. 120-128

Orario di Ricevimento

(quando – dove – modalità)