

## Sandra D'ALFONSO

Nata a Torino, residente a Torino  
Professore associato 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).* Abbiamo identificato fattori genetici di suscettibilità al LES mediante un'analisi di associazione caso-controllo analizzando una casistica di circa 600 pazienti e altrettanti controlli. In particolare abbiamo identificato: a) un'associazione 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; b) 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; c) un'associazione di geni candidati nella suscettibilità al LES contribuendo a studi multicentrici internazionali. Grazie alla collaborazione con altri gruppi internazionali questi studi hanno portato alla raccolta complessiva di una casistica molto numerosa e quindi questi studi hanno permesso di identificare per questi geni associazioni statisticamente robuste. In particolare sono stati analizzati i seguenti geni: IL18, STAT4, IRF5, OX40L, PTPN22, callicreine.

*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. In questi anni abbiamo raccolto il DNA e le informazioni cliniche dettagliate di un'ampia casistica comprendente più di 1200 pazienti italiani. Questa numerosità ci ha permesso di identificare con elevata significatività statistica un'associazione con geni nella regione HLA di classe I con effetto fortemente protettivo, indipendente da DR. E' in corso l'analisi per identificare quale dei geni di questa regione sia responsabile primariamente di questo effetto. Abbiamo inoltre identificato o confermato associazioni con geni al di fuori della regione HLA tra i quali: IL2RA, IL7RA, OPN, PRF1. Inoltre è in corso un'analisi di associazione genome-wide con circa 600 mila polimorfismi genetici sparsi in tutto il genoma

*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 e della quasi totalità dei casi sporadici 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 stiamo conducendo, 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 stati raccolti 210 pazienti SLA (198 sporadici e 12 familiari). Per i seguenti geni abbiamo identificato mutazioni responsabili, a seconda del gene, dell'1-3% dei pazienti della nostra casistica: SOD1, TARDBP, FUS, Periferina. Non abbiamo identificato né mutazioni causali né polimorfismi associati alla suscettibilità alla malattia nei seguenti geni: Angiogenina, DPP6, VPS54.

#### **PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI.**

1: Bergamaschi L, Leone MA, Fasano ME, Guerini FR, 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, D'Alfonso S.

HLA-class I markers and multiple sclerosis susceptibility in the Italian population. *Genes Immun.* 2009 Nov 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19907433.

2: Corrado L, Del Bo R, Castellotti B, Ratti A, Cereda C, Penco S, Sorarù G, Carlomagno Y, Ghezzi S, Pensato V, Colombrita C, Gagliardi S, Cozzi L, Orsetti V, Mancuso M, Siciliano G, Mazzini L, Comi GP, Gellera C, Ceroni M, D'Alfonso S, Silani V.

Mutations of FUS Gene in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Med Genet.* 2009 Oct 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19861302.

3: Sánchez E, Palomino-Morales RJ, Ortego-Centeno N, Jiménez-Alonso J, González-Gay MA, López-Nevot MA, Sánchez-Román J, de Ramón E, González-Escribano MF, Pons-Estel BA, D'Alfonso S, Sebastiani GD; Italian collaborative group, Alarcón-Riquelme ME, Martín J.

Identification of a new putative functional IL18 gene variant through an association study in systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet.* 2009 Oct 1;18(19):3739-48. Epub 2009 Jul 7. PubMed PMID: 19584085.

4: Fogh I, D'Alfonso S, Gellera C, Ratti A, Cereda C, Penco S, Corrado L, Sorarù G, Castellotti B, Tiloca C, Gagliardi S, Cozzi L, Lupton MK, Ticozzi N, Mazzini L, Shaw CE, Al-Chalabi A, Powell J, Silani V.

No association of DPP6 with amyotrophic lateral sclerosis in an Italian population. *Neurobiol Aging.* 2009 Jun 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19525032.

5: Liu K, Li QZ, Delgado-Vega AM, Abelson AK, Sánchez E, Kelly JA, Li L, Liu Y, Zhou J, Yan M, Ye Q, Liu S, Xie C, Zhou XJ, Chung SA, Pons-Estel B, Witte T, de Ramón E, Bae SC, Barizzone N, Sebastiani GD, Merrill JT, Gregersen PK, Gilkeson GG, Kimberly RP, Vyse TJ, Kim I, D'Alfonso S, Martin J, Harley JB, Criswell LA; Profile Study Group; Italian Collaborative Group; German Collaborative Group; Spanish Collaborative Group; Argentinian Collaborative Group; SLEGEN Consortium, Wakeland EK, Alarcón-Riquelme ME, Mohan C.

Kallikrein genes are associated with lupus and glomerular basement membrane-specific antibody-induced nephritis in mice and humans. *J Clin Invest.* 2009 Apr;119(4):911-23. PubMed PMID: 19307730; PubMed Central PMCID: PMC2662554.

6: Corrado L, Ratti A, Gellera C, Buratti E, Castellotti B, Carlomagno Y, Ticozzi N, Mazzini L, Testa L, Taroni F, Baralle FE, Silani V, D'Alfonso S. High frequency of TARDBP gene mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat.* 2009 Apr;30(4):688-94. PubMed PMID: 19224587.

7: Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozyrev SV, Sánchez E, Velázquez-Cruz R, Eriksson N, Wojcik J, Linga Reddy MV, Lima G, D'Alfonso S, Migliaresi S, Baca V, Orozco L, Witte T, Ortego-Centeno N; AADEA group, Abderrahim H, Pons-Estel BA, Gutiérrez C, Suárez A, González-Escribano MF, Martin J, Alarcón-Riquelme ME.

STAT4 associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Ann Rheum Dis.* 2009 Nov;68(11):1746-53. Epub 2008 Nov 19. PubMed PMID: 19019891.

8: Delgado-Vega AM, Abelson AK, Sánchez E, Witte T, D'Alfonso S, Galeazzi M, Jiménez-Alonso J, Pons-Estel BA, Martin J, Alarcón-Riquelme ME. Replication of the TNFSF4 (OX40L) promoter region association with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2009 Apr;10(3):248-53. Epub 2008 Dec 18. PubMed PMID: 19092840.

9: Brussino A, D'Alfonso S, Cagnoli C, Di Gregorio E, Barberis M, Padovan S, Vaula G, Pinessi L, Squadrone S, Abete MC, Collimedaglia L, Guerini FR, Migone N, Brusco A. Mutations in the lamin B1 gene are not present in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009 Apr;16(4):544-6. PubMed PMID: 19348623.

10: Suarez-Gestal M, Calaza M, Endreffy E, Pullmann R, Ordi-Ros J, Domenico Sebastiani G, Ruzickova S, Jose Santos M, Papasteriades C, Marchini M, Skopouli FN, Suarez A, Blanco FJ, D'Alfonso S, Bijl M, Carreira P, Witte T, Migliaresi S, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A; European Consortium of SLE DNA Collections.

Replication of recently identified systemic lupus erythematosus genetic associations: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R69. Epub 2009 May 14. PubMed PMID: 19442287; PubMed Central PMCID: PMC2714115.

11: Orrú V, Tsai SJ, Rueda B, Fiorillo E, Stanford SM, Dasgupta J, Hartiala J, Zhao L, Ortego-Centeno N, D'Alfonso S; Italian Collaborative Group, Arnett FC, Wu H, Gonzalez-Gay MA, Tsao BP, Pons-Estel B, Alarcon-Riquelme ME, He Y, Zhang ZY, Allayee H, Chen XS, Martin J, Bottini N.

A loss-of-function variant of PTPN22 is associated with reduced risk of systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet.* 2009 Feb 1;18(3):569-79. Epub 2008 Nov 3. PubMed PMID: 18981062; PubMed Central PMCID: PMC2722189.

12: Cappellano G, Orilieri E, Comi C, Chiochetti 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.

13: Kozyrev SV, Abelson AK, Wojcik J, Zaghlool A, Linga Reddy MV, Sanchez E, Gunnarsson I, Svenungsson E, Sturfelt G, Jönsen A, Truedsson L, Pons-Estel BA, Witte T, D'Alfonso S, Barizzone N, Danieli MG, Gutierrez C, Suarez A, Junker P, Lastrup H, González-Escribano MF, Martin J, Abderrahim H, Alarcón-Riquelme ME.

Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008 Feb;40(2):211-6. Epub 2008 Jan 20. Erratum in: *Nat Genet.* 2008 Apr;40(4):484. Barizzone, Nadia [corrected to Barizzone, Nadia]. PubMed PMID: 18204447.

14: D'Alfonso S, Bolognesi E, Guerini FR, Barizzone N, Bocca S, Ferrante D, Castelli L, Bergamaschi L, Agliardi C, Ferrante P, Naldi P, Leone M, Caputo D, Ballerini C, Salvetti M, Galimberti D, Massacesi L, Trojano M, Momigliano-Richiardi P.

A sequence variation in the MOG gene is involved in multiple sclerosis susceptibility in Italy. *Genes Immun.* 2008 Jan;9(1):7-15. Epub 2007 Oct 11. PubMed PMID: 17928868.

15: International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Collaborators: Booth D, Heard R, Stewart G, Goris A, Dobosi R, Dubois B, Oturai A, Soendergaard HB, Sellebjerg F, Saarela J, Leppä V, Palotie A, Peltonen L, Fontaine B, Cournu-Rebeix I, Clerget-Darpoux F, Babron MC, Weber F, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Rieckmann P, Kroner A, Graham C, Vandenbroeck K, Hawkins S, D'Alfonso S, Bergamaschi L, Naldi P, Guerini FR, Salvetti M, Galimberti D, Hintzen R, van Duijn C, Lorentzen AR, Celius EG, Harbo HF, Spurkland A, Cucca F, Marrosu MG, Comabella M, Montalban X, Villoslada P, Olsson T, Kockum I, Hillert J, Ban M, Walton A, Sawcer S, Compston A, Hawkins C, Mihalova T, Robertson N, Ingram G, De Jager PL, Hafler DA, Rioux J, Daly M, Barcellos L, Ivinson A, Pericak-Vance M, Oksenberg J, Hauser SL, McCauley J, Sexton D, Haines J. Refining genetic associations in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 7:567-9, 2008.

16 : Corrado L, Battistini S, Penco S, Bergamaschi L, Testa L, Ricci C, Giannini F, Greco G, Patrosso MC, Pileggi S, Causarano R, Mazzini L, Momigliano-Richiardi P, D'Alfonso S.

Variations in the coding and regulatory sequences of the angiogenin (ANG) gene are not associated to ALS (amyotrophic lateral sclerosis) in the Italian population. *J Neurol Sci.* 2007 Jul 15;258(1-2):123-7. Epub 2007 Apr 25. PubMed PMID: 17462671.

17: Ferreiros-Vidal I, D'Alfonso S, Papasteriades C, Skopouli FN, Marchini M, Scorza R, Migliaresi S, Sebastiani GD, Endreffy E, Mavromati M, Kappou-Rigatou I, Ruzickova S, Dostal C, Schmidt RE, Witte T, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A.

Bias in association studies of systemic lupus erythematosus susceptibility due to geographical variation in the frequency of a programmed cell death 1 polymorphism across Europe. *Genes Immun.* 2007 Mar;8(2):138-46. Epub 2007 Jan 18. PubMed PMID: 17230193.

18: Castelli L, Comi C, Chiochetti 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.

19: D'Amato M, Bruce S, Bresso F, Zucchelli M, Ezer S, Pulkkinen V, Lindgren C, Astegiano M, Rizzetto M, Gionchetti P, Riegler G, Sostegni R, Daperno M, D'Alfonso S, Momigliano-Richiardi P, Torkvist L, Puolakkainen P, Lappalainen M, Paavola-Sakki P, Halme L, Farkkila M, Turunen U, Kontula K, Lofberg R, Pettersson S, Kere J. Neuropeptide s receptor 1 gene polymorphism is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007 Sep;133(3):808-17. Epub 2007 Jun 20. PubMed PMID: 17854592.

20: Galimberti D, Scalabrini D, Fenoglio C, De Riz M, Comi C, Venturelli E, Cortini F, Piola M, Leone M, Dianzani U, D'Alfonso S, Monaco F, Bresolin N, Scarpini E. Gender-specific influence of the chromosome 16 chemokine gene cluster on the susceptibility to Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008 Apr 15;267(1-2):86-90. Epub 2007 Oct 29. PubMed PMID: 17967467.

21: Corrado L, D'Alfonso S, Bergamaschi L, Testa L, Leone M, Nasuelli N, Momigliano-Richiardi P, Mazzini L. SOD1 gene mutations in Italian patients with Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Neuromuscul Disord.* 2006 Nov;16(11):800-4. Epub 2006 Sep 6. PubMed PMID: 16952453.

22: Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'Alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzù G, Momigliano-Richiardi P, Greco L, Stazi MA. Concordance, disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins. *Gut.* 2006 Jun;55(6):803-8. Epub 2005 Dec 14. PubMed PMID: 16354797; PubMed Central PMCID: PMC1856233.

23: Chiochetti 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.

24. 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

### **Orario di Ricevimento**

*(quando – dove – modalità)*

*Novara, Via Solaroli 17, primo piano- in qualsiasi giorno previo appuntamento da concordare per email: sandra.dalfonso@med.unipmn.it*