

Umberto DIANZANI

Nato a Genova, residente a Torino
Professore ordinario
MED/04 Patologia generale

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Mediche
Tel.: 0321 660 644 Fax: 0321 620 421
E-mail: umberto.dianzani@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 1992-1999: Professore associato confermato; 1999-2002: Professore straordinario; 2002-2006: Professore ordinario.

INSEGNAMENTI. 1998-2005: Immunologia.

CURRICULUM. Si laurea nel 1984 in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Torino con la votazione di 110/110 e lode. Nel 1981 effettua un soggiorno di 2 mesi presso i laboratori della Section on Biochemistry of Cell Regulation, NIH, Bethesda; nel 1985 6 mesi presso il laboratorio di Immunocitologia, Department of Pathology, University of Alabama a Birmingham, Alabama.

Dal 1985 al 1990 frequenta il Corso di Dottorato di Ricerca in Ematologia Sperimentale nella sede amministrativa presso l'Università di Genova. Esercita l'attività di ricerca presso i laboratori della Sezione di Ematologia del Dipartimento di Medicina ed Oncologia Sperimentale, Università di Torino.

Nell'ottobre 1990 consegue il titolo di Dottore di Ricerca, discutendo la tesi dal titolo: "Stato del sistema linfocitario T nelle gammopatie monoclonali e meccanismi di attivazione cellulare".

Dal 1988 al 1990 svolge attività di ricerca per 18 mesi presso la Section of Immunobiology della School of Medicine della Yale University a New Haven, Connecticut.

Dal 1990 al 1992 esercita come funzionario tecnico di VIII livello presso la Sezione di Ematologia del Dipartimento di Medicina ed Oncologia Sperimentale dell'Università di Torino.

Nel biennio 1992-93 è professore di II fascia nell'area Patologia Generale presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa.

Nel 1993 ottiene un trasferimento presso l'Università di Torino, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sede di Novara (dal 1998 Università del Piemonte Orientale), dove afferisce al Dipartimento di Scienze Mediche ed è titolare dell'insegnamento di Immunologia del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia fino al 1999. Dal 1999 è Professore di I fascia di Immunologia presso la stessa struttura.

Dal 2002 è Presidente dell'Interdisciplinary Research Center of Autoimmune Diseases (IRCAD).

Dal 1994 al 2007 ha curato, insieme al Prof. Lorenzo Moretta, la traduzione del manuale di immunologia "Immunology" di J. Kuby, edito da UTET.

Nel 2004 è stato coautore, insieme a Mario Umberto Dianzani e Irma Dianzani, del testo Patologia Generale edito da UTET. È autore di 143 pubblicazioni in estenso: 115 articoli su riviste internazionali e 28 articoli su altre riviste.

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Patogenesi delle malattie autoimmuni; meccanismi di attivazione dei linfociti T; risposta immunitaria anti-tumorale.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

Ruolo di alterazioni ereditarie della funzione di Fas nelle malattie autoimmuni. Fas è un recettore proapoptotico coinvolto nello spegnimento della risposta immunitaria. Mutazioni del gene di Fas o di altri geni coinvolti nella funzione di Fas causano la Sindrome Autoimmune Linfoproliferativa (ALPS), caratterizzata da sviluppo di malattie autoimmuni, linfoproliferazione non neoplastica con linfadeno/splenomegalia e espansione di una popolazione atipica di linfociti T privi di CD4 e CD8 e pertanto definiti "doppi negativi" (DN). Nell'ambito di un progetto volto a valutare il ruolo di difetti di Fas in malattie autoimmuni diverse dall'ALPS si è dimostrato che questi difetti possono anche essere presenti in una malattia simile all'ALPS, ma priva dell'espansione di linfociti DN; questa malattia è stata denominata Dianzani Autoimmune Lymphoproliferative Disease (DALD) nel sito OMIM. Inoltre si è dimostrato che simili difetti di Fas possono anche essere presenti in soggetti con malattie autoimmuni "comuni" come sclerosi multipla, diabete di tipo 1, autoimmunità tiroidea, polineuropatia demielinizante infiammatoria cronica; in queste malattie il difetto di Fas sembra condizionare uno sviluppo aggressivo dell'autoimmunità.

Ruolo del gene di osteopontina nelle malattie autoimmuni. Nell'ambito di un progetto che si propone di identificare nuovi geni coinvolti nello sviluppo della sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS) è stato identificato il ruolo del gene di osteopontina (OPN), una citochina coinvolta nella risposta infiammatoria. In particolare sono stati identificati quattro polimorfismi di OPN organizzati a formare tre aplotipi (A, B, C). Lo stato di portatore degli aplotipi B o C conferisce un rischio di sviluppare l'ALPS circa 8 volte aumentato. Gli aplotipi B e C causano la produzione di livelli significativamente aumentati di OPN attraverso un meccanismo di stabilizzazione del mRNA, come dimostrato esprimendo questi aplotipi sulla linea

293T. Gli alplotipi B e C inoltre aumentano anche la suscettibilità allo sviluppo di altre malattie autoimmuni, quali la sclerosi multipla e il lupus eritematoso sistemico, con un aumento del rischio di malattia di circa 1.5.

Ruolo del gene di perforina nelle malattie autoimmuni. Nell'ambito di un progetto che si propone di identificare nuovi geni coinvolti nello sviluppo della sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS) è stato identificato il ruolo del gene di perforina (Prf-1) coinvolta nella citotossicità cellulomediata. In particolare è stata identificata una mutazione eterozigote del gene di Prf-1 in un paziente affetto da ALPS, il quale era anche portatore di una mutazione nel gene di Fas. La mutazione causa la sostituzione aminoacidica N252S ed è stata in passato associata alla linfocitocitosi emofagocitica familiare (HLH), causata da mutazioni bialleliche di Prf-1. L'analisi della famiglia ha dimostrato che la mutazione di Fas e quella di Prf-1 erano ereditate da genitori diversi (entrambi sani) e che un fratello sano era portatore della sola mutazione di Prf-1. Questi dati suggeriscono che la cotrasmissione delle due mutazioni al paziente abbia causato lo sviluppo dell'ALPS. L'estensione dell'analisi a 13 pazienti con ALPS e 28 pazienti con una variante incompleta di ALPS detta DALD, ha dimostrato un aumento significativo nei pazienti della frequenza sia della mutazione N252S, sia di una seconda variazione che causa la sostituzione aminoacidica A91V, anch'essa associata alla HLH. Ricerche successive hanno evidenziato che varie mutazioni di Prf-1 possono anche funzionare da fattori predisponenti per altre malattie autoimmuni, quali sclerosi multipla e diabete di tipo 1.

Ruolo del recettore H4/ICOS nella costimolazione dei linfociti T. H4/ICOS è un recettore di membrana descritto inizialmente a noi nel 1996 come nuova molecola costimolatrice dei linfociti T e quindi clonato da altri autori. E' espresso selettivamente dai linfociti T attivati, appartiene alla famiglia del CD28 e lega B7h, appartenente alla famiglia B7. Per cercare di comprendere il ruolo di H4/ICOS nell'attivazione dei linfociti T si sono valutate le conseguenze della sua stimolazione su linfociti T helper attivati in vitro. Nel topo si è dimostrato che il segnale trasmesso da H4/ICOS 1) coinvolge PI3K e recluta la via delle MAPK e quella di JNK/SAPK, 2) stimola prevalentemente la secrezione di IL10 e IL4, 3) innesca un meccanismo a feedback positivo in cui la secrezione di IL4 da parte dei linfociti neoattivati induce l'espressione di H4/ICOS, che a sua volta induce una ulteriore secrezione di IL4. Questo feedback utilizza GATA-3 e cMAF, due fattori trascrizionali coinvolti nella differenziazione TH2. Nell'uomo invece si è dimostrato che la stimolazione di ICOS e del TCR in assenza di altri stimoli induce linfociti T regolatori, mentre in presenza di IL2 induce linfociti TH1 proinfiammatori.

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI.

R. CLEMENTI, L. DAGNA, U. DIANZANI, L. DUPRÉ, I. DIANZANI, M. PONZONI, A. COMETA, A. CHIOCCHETTI, M. G. SABBADINI, C. RUGARLI, F. CICERI, R. MACCARIO, F. LOCATELLI, C. DANESINO, M. FERRARINI, M. BREGNI, *Inherited Perforin and Fas Mutations in a Patient with Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome and Lymphoma*, in "N. Engl J Med" 351 (2004), pp. 1419-1424

A. CHIOCCHETTI, M. INDELICATO, T. BENSI, R. MESTURINI, M. GIORDANO, S. SAMETTI, L. CASTELLI, F. BOTTAREL, M. C. MAZZARINO, L. GARBARINI, F. GIACOPELLI, G. VALESINI, C. SANTORO, I. DIANZANI, U. RAMENGGHI, U. DIANZANI, *High Levels of Osteopontin Associated with Polymorphisms in its Gene are a Risk Factor for Development of Autoimmunity/Lymphoproliferation*, in "Blood" 103 (2004), pp. 1376-1382

VIDRIC M, SUH WK, DIANZANI U, MAK TW, WATTS TH. *Co-operation between 4-1BB and ICOS in the Immune response to Influenza virus revealed by studies of CD28/ICOS deficient mice*, in "J Immunol" 175 (2005), pp. 7288-96

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, RAMENGGHI U, DIANZANI U. *Variations of the perforin gene in patients with autoimmunity/lymphoproliferation and defective fas function*, in "Blood" 108 (2006), pp. 3079-3084

MESTURINI R, NICOLA S, CHIOCCHETTI A, SEREN BERNARDONE I, CASTELLI L, BENSI T, FERRETTI M, COMI C, DONG C, ROJO JM, YAGI J, DIANZANI U. *ICOS cooperates with CD28, IL-2, and IFN- γ and modulates activation of human naïve CD4+ T cells*, in "Eur J Immunol" 36 (2006), pp. 2601-2612

CAMPAGNOLI MF, GARBARINI L, QUARELLO P, GARELLI E, CARANDO A, BARAVALLE V, DORIA A, BIAVA A, CHIOCCHETTI A, ROSOLEN A, DUFOUR C, DIANZANI U, RAMENGGHI U. *The broad spectrum of autoimmune lymphoproliferative disease: molecular bases, clinical features and long-term follow-up in 31 patients*, in "Haematologica" 91 (2006), pp. 538-541

VU F, DIANZANI U, WARE C, MAK T, GOMMERMAN JL. *ICOS, CD40 and lymphotoxin-beta receptors signal sequentially and inter-dependently to initiate a germinal center reaction*, in "J Immunol" 80 (2008), pp.2284-2293

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*, in "Diabetes" 57 (2008), pp. 1078-1083

CAPPELLANO G, ORILIERI E, COMI C, CHIOCCHETTI A, BOCCA S, BOGGIO E, SEREN BERNARDONE I, 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*, in "Genes Immunity" 9 (2008), pp. 438-444

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* in "Intensive Care Med" 34 (2008), pp. 2176-2184

Orario di Ricevimento

-Quando: Qualsiasi giorno lavorativo

-Dove: Ufficio personale presso il Dipartimento di Scienze Mediche

-Modalità: appuntamento tramite email