



Interdisciplinary Research Center of Autoimmune Diseases

**UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE  
“AMEDEO AVOGADRO”  
sede di Novara**



**anno 2011**

*Presidente:* Prof. Mario Pirisi  
Via Solaroli 17, 28100 Novara  
Tel. 0321-3733847  
Fax 0321-620421  
Email: [mario.pirisi@med.unipmn.it](mailto:mario.pirisi@med.unipmn.it)  
[ircad@med.unipmn.it](mailto:ircad@med.unipmn.it)

## LE MALATTIE AUTOIMMUNI

Le malattie autoimmuni sono un vasto gruppo di malattie che colpiscono ben il 5-7% della popolazione umana. Esse sono dovute a un "errore" del sistema immunitario, il quale dirige le proprie potenzialità offensive contro tessuti propri dell'organismo anziché contro gli agenti infettivi. Ne derivano gravi danni tissutali con conseguente sviluppo di malattie diverse a seconda dell'organo e tessuto colpito. Queste comprendono malattie gravemente invalidanti, come la *sclerosi multipla*, il *lupus eritematoso sistemico*, l'*artrite reumatoide*, la *sclerodermia*, il *diabete mellito insulino-dipendente*, la *cirrosi biliare autoimmune*, e malattie infiammatorie croniche dell'intestino come il *morbo di Chron* e, sotto certi aspetti, il *morbo celiaco*. Nella maggior parte dei casi le terapie a disposizione riescono solo a rallentare l'evoluzione della malattia senza riuscire a ottenere una guarigione. La somministrazione cronica dei farmaci immunosoppressori comporta inoltre spesso gravi effetti collaterali che contribuiscono a deteriorare la qualità di vita del malato.

Numerosi dati epidemiologici e sperimentali dimostrano che le malattie autoimmuni sono malattie multifattoriali, legate a fattori scatenanti di tipo ambientale che agiscono su fattori predisponenti di tipo genetico.

Per quanto riguarda i fattori scatenanti ambientali sono oggi chiamati in causa soprattutto gli agenti infettivi che, in soggetti predisposti, scatenano una risposta immunitaria che, dopo aver eliminato l'agente infettivo, si indirizza per errore contro tessuti propri dell'organismo che presentano somiglianze strutturali con componenti dell'agente infettivo scatenante. Si dice allora che la risposta immunitaria sviluppa una "cross-reazione" tra l'agente infettivo e i tessuti propri dell'organismo.

Per quanto riguarda i fattori genetici predisponenti, molti studi hanno evidenziato l'associazione di determinate malattie autoimmuni con particolari forme (polimorfismi) di specifici geni. Tuttavia spesso non è sempre chiaro se questi geni siano coinvolti direttamente nello sviluppo della malattia oppure se il legame sia indiretto. Nel complesso i fattori genetici che sono stati associati con maggiore certezza con l'autoimmunità e la cui base biologica sia stata dimostrata in modo soddisfacente sono il sesso, le molecole HLA e, più recentemente, il sistema di spegnimento della risposta immunitaria.

Le malattie autoimmuni hanno in genere uno sviluppo cronico nell'arco di numerosi anni. In genere nel corso della malattia la risposta autoimmune tende a espandersi e, se inizialmente è diretta verso singoli costituenti del tessuto aggredito, tende poi a rivolgersi verso un numero di costituenti sempre maggiore. Questo fenomeno è detto "epitope spreading" o "espansione epitopica". In quest'ottica la disponibilità di strumenti predittivi, che permettano di prevedere il probabile sviluppo di una malattia autoimmune o di individuarla nelle primissime fasi del suo sviluppo, potrebbe aprire la strada a strategie finalizzate alla prevenzione dello sviluppo della malattia. Inoltre la disponibilità di strumenti predittivi dell'aggressività della malattia potrebbe suggerire l'utilizzo di terapie particolarmente aggressive per i casi con prognosi infausta. Infine l'identificazione di alterazioni geniche fortemente predisponenti allo sviluppo di malattie autoimmuni gravemente invalidanti potrà suggerire interventi di terapia genica, volti a correggere il gene alterato.

## FINALITÀ DEL CENTRO

La ricerca sulle malattie multifattoriali è estremamente complessa e richiede la cooperazione di competenze specialistiche estremamente varie che difficilmente possono essere acquisite da un singolo gruppo di ricerca. Solo approcci multidisciplinari estremamente coordinati possono infatti riuscire a ottenere risultati di rilievo in tempi accettabili. Questo insegnamento è stato colto da molti anni nel campo delle malattie oncologiche e ha portato alla creazione di Centri di Ricerca mirati in cui ricercatori di diverse discipline mettono a

disposizione le loro diverse competenze per lo sviluppo di una ricerca multidisciplinare integrata volta a chiarire i meccanismi dell'oncogenesi e a sviluppare sistemi innovativi per combatterla. In quest'ottica si pongono centri di ricerca e cura storici, come l'Istituto Tumori di Milano, più recenti come l'Istituto Tumori di Genova, o recentissimi come l'Istituto di Ricerca e Cura del Cancro di Candiolo (Torino). I risultati di questi Centri sono stati notevoli e molto superiori rispetto a quelli che sarebbero stati ottenuti dal lavoro indipendente dei singoli gruppi di ricerca coinvolti.

L'istituzione dell'IRCAD vuole tentare di realizzare lo stesso modello nel campo delle malattie autoimmuni, che rappresentano una realtà patologica con molte analogie rispetto alla patologia neoplastica.

- 1) Entrambi i tipi di malattia sono un grosso problema sanitario dei paesi sviluppati, i quali hanno ormai in gran parte risolto problemi più urgenti nel passato, come le malattie infettive.
- 2) Entrambi riguardano la maggior parte delle discipline mediche, in quanto rappresentano una consistente fetta delle patologie che possono colpire i vari organi dell'organismo.
- 3) Entrambi sono curati con terapie tossiche, aggressive e invalidanti, che spesso riescono solo a contenere temporaneamente l'evoluzione della malattia

L'apparente minor urgenza rappresentata dalle malattie autoimmuni, che in genere non portano a morte il malato in tempi brevi, ha fatto sì che l'attenzione verso queste malattie sia stata in passato inferiore rispetto a quella posta sul cancro. Questo atteggiamento ha fatto sì che ciascuna specializzazione medica sviluppasse in modo relativamente indipendente la ricerca sulle malattie autoimmuni di propria competenza, lasciando le interazioni e le collaborazioni alla intraprendenza dei singoli gruppi di ricercatori. La frammentazione degli sforzi ha aumentato il dispendio di energie richiesto per ottenere risultati, peraltro anche di ottimo livello, e spesso non ha permesso di sviluppare in pieno le scoperte effettuate. Un evidente effetto di quest'atteggiamento è il ritardo con cui si è fatto strada nella cura delle malattie autoimmuni il modello degli studi multicentrici randomizzati, ormai da decenni alla base della ricerca oncologica applicata.

L'istituzione dell'IRCAD si basa pertanto sulle seguenti considerazioni:

- 1) Le malattie autoimmuni sono un vasto gruppo di malattie, molte delle quali sono gravemente invalidanti e rappresentano un grave dramma per il malato e la sua famiglia.
- 2) La ricerca sulle malattie autoimmuni richiede la collaborazione integrata di ricercatori di base (biologi, immunologi e patologi molecolari e cellulari, biotecnologi, biochimici strutturalisti e farmacologi) e clinici (specialisti dei diversi sistemi e organi) con competenze altamente specialistiche.
- 3) L'immunologia ha fatto progressi enormi negli ultimi tre decenni ed è arrivato il momento in cui le conoscenze di base ottenute stanno per riversarsi nel campo della pratica clinica.
- 4) Nella nostra area geografica esistono numerosi eccellenti centri per lo studio multidisciplinare dei tumori, ma mancano simili centri dedicati allo studio delle malattie autoimmuni.
- 5) Lo studio dell'autoimmunità potrà rivelarsi utilissimo anche per altre "malattie del nostro tempo", inizialmente non associate al sistema immunitario, come l'arteriosclerosi, il morbo di Alzheimer o il danno cardiaco post-infartuale, in quanto numerosi dati dimostrano la presenza di una componente immunitaria anche in queste malattie.

Queste considerazioni generali si sposano con la considerazione prettamente locale che nella sede di Novara della nuova Università del Piemonte Orientale si è concentrato negli ultimi dieci anni un nutrito gruppo di ricercatori proveniente da diverse Università e Centri di Ricerca nazionali. In questo periodo questi gruppi di ricerca hanno sviluppato, con ottimi risultati, i propri temi di ricerca originari, riuscendo a sviluppare dal nulla una buona massa critica di ricercatori. Il limite raggiunto oggi da questo sistema risiede principalmente nella frammentazione della ricerca svolta dai singoli gruppi, che riduce la possibilità di sviluppare sinergie e di raggiungere l'eccellenza a livello di "struttura di ricerca" anziché di singoli gruppi di ricerca. E' parso perciò opportuno cercare di coagulare le competenze e gli interessi dei diversi di ricerca su un tema di ricerca comune, che permettesse di

1. Ottimizzare le sinergie tra i diversi gruppi, senza sacrificarne la creatività e gli interessi scientifici.
2. Rispondere a un'esigenza del territorio, senza sovrapporsi ad altre realtà esistenti.
3. Diventare un punto di riferimento nazionale e internazionale che permettesse di attrarre collaborazioni con altri gruppi di ricerca nazionali e internazionali.

Dopo una rapida analisi degli interessi di ricerca dei diversi gruppi è apparso immediatamente chiaro che le malattie autoimmuni rappresentavano un interesse comune per molti gruppi, come anche dimostrato da progetti di ricerca collaborativi proposti a Enti finanziatori nazionali e internazionali. Questi progetti hanno attirato la collaborazione di altri centri nazionali appartenenti alle Università di Torino, Genova, Pavia, Trieste e Napoli, all'Istituto Superiore di Sanità e a strutture ospedaliere di Cagliari e Cuneo. In questo modo l'IRCAD si sta proponendo come centro di ricerca biologica di riferimento per un ampio "network" nazionale di strutture cliniche coinvolte nella ricerca e cura delle malattie autoimmuni.

## **STRUTTURA E COMPONENTI**

L'IRCAD è stato ufficialmente istituito dall'Università del Piemonte Orientale nel 2002 e ha sede amministrativa presso il Dipartimento di Scienze Mediche di Novara dell'Università del Piemonte Orientale, ma coinvolge anche componenti appartenenti al Dipartimento di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche (DISCAFF) e all'Ospedale Maggiore di Novara. Questi gruppi sono descritti nella parte finale di questa presentazione. Gran parte dei gruppi di ricerca sono localizzati nel Palazzo Bellini al confine dell'Ospedale Maggiore di Novara dove sono localizzate le strutture cliniche del centro. Questa organizzazione permette una stretta interazione tra le strutture cliniche e quelle di laboratorio e, insieme alla molteplicità delle discipline coinvolte, rappresenta una caratteristica distintiva e peculiare della struttura e può permettere il realizzarsi di un rapido trasferimento delle informazioni e delle scoperte scientifiche dal laboratorio di ricerca al letto del malato e viceversa.

L'attività del Centro è indirizzata da un *Consiglio dei Componenti*, che coinvolge tutti i ricercatori strutturati appartenenti al Centro. Il *Consiglio dei Componenti* elegge al suo interno un *Comitato Tecnico Scientifico*, che a sua volta elegge un *Presidente*. Il *Comitato Tecnico Scientifico* può cooptare due esperti esterni che collaborino alla gestione del Centro. Il *Consiglio dei Componenti* decide le linee di ricerca prioritarie del Centro e il *Comitato Tecnico Scientifico* coordina queste ricerche e provvede alla distribuzione dei fondi di ricerca sulla base della qualità dei progetti e dei risultati ottenuti. Il Centro non ha autonomia amministrativa, che è delegata al Dipartimento di Scienze Mediche.

Il Centro si pone come obiettivo quello di estendersi alle strutture ospedaliere convenzionate con l'Università del Piemonte Orientale e in particolare alle strutture interessate dell'**Ospedale Maggiore di Novara**. Il Regolamento del Centro infatti prevede il coinvolgimento come componenti a tutti gli effetti dei dirigenti ospedalieri che ne facciano

esplicita richiesta in presenza di un adeguato progetto di ricerca che si integri con quelli del Centro. In questo senso il Centro vuole essere un elemento di aggregazione e di traino per la collaborazione scientifica e clinica tra l'Università e le strutture cliniche che con essa collaborano. A parte i Componenti Universitari Clinici che hanno aderito all'IRCAD, tutti convenzionati con l'Ospedale Maggiore di Novara, hanno successivamente aderito all'IRCAD anche Componenti di esclusiva affiliazione ospedaliera, ovvero i Dr. M. Campanini e A. Conconi (Medicina Interna), M. Leone (Neurologia), F. Cadario (Pediatria). Successivamente hanno anche aderito Componenti affiliati a strutture extra-novaresi e in particolare i Prof. Ugo Ramenghi e Franco Cerutti (**Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino**) e il Dr. Franco Perla (**Centro Sclerosi Multipla, Ospedale santa Croce e Carle di Cuneo**).

L'attività del centro è oggi coordinata da un *Comitato Tecnico Scientifico* e da un *Presidente*, che hanno il compito di coordinare l'avvio dell'attività di ricerca del Centro, ricercare i finanziamenti necessari per lo sviluppo della ricerca e estendere l'adesione al Centro alle strutture ospedaliere convenzionate.

Il *Comitato Tecnico Scientifico* è oggi composto da

- Annalisa Chiocchetti
- Francesco Cadario
- Mara Giordano
- Claudio Santoro
- Mario Pirisi

Il *Presidente* è il Prof. Mario Pirisi

## **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. Nel corso di questo primo anno si valuteranno le linee prioritarie di sviluppo integrato della ricerca, selezionando i progetti che permettono una massima interazione tra ricercatori di base e clinici.

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*, *sclerodermia*, *artrite reumatoide* e *malattia celiaca*. Ulteriori linee di ricerca riguardano il *morbo di Alzheimer* e le *emofilie acquisite autoimmuni*. I principali risultati ottenuti sono i seguenti:

1) Identificazione di alterazioni funzionali, su base ereditaria, dell'apoptosi coinvolte nello sviluppo di malattie autoimmuni, quali sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS), diabete mellito di tipo 1, sclerosi multipla, autoimmunità tiroidee.

2) Descrizione di un nuovo quadro autoimmune causato da difetti ereditari dell'apoptosi e classificato nel sito OMIM del National Institute for Health (USA) come "Danzani Autoimmune Lymphoproliferative Disease" (DALD).

3) Identificazione di varianti di alcuni geni (nei geni di TNF $\alpha$ , IL10, MOG, ICOS, BANK1, osteopontina, perforina) che alterano la risposta immunitaria e predispongono allo sviluppo di malattie autoimmuni quali lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla, morbo celiaco, diabete di tipo 1 e sindrome autoimmune linfoproliferativa.

4) Identificazione dell'attività delle neurochinine e del recettore Ron nell'attivazione macrofagica in processi infiammatori cronici e nell'artrite reumatoide.

5) Identificazione di autoantigeni coinvolti nello sviluppo di morbo celiaco, diabete di tipo 1 e sclerodermia e nella componente autoimmune dell'epatite alcolica e dell'arterosclerosi.

6) Identificazione e caratterizzazione di H4/ICOS, un nuovo recettore dei linfociti T in grado di modulare la produzione citochinica dei linfociti T helper e l'insorgenza di autoimmunità e allergie.

## ELENCO DEI COMPONENTI

Università del Piemonte Orientale: UPO

Università di Torino: UNITO

Ospedale Maggiore di Novara: OMN

Ospedale S. Croce di Cuneo: OSCC

Ospedale Regina Margherita di Torino: ORMT

	<b>Affiliazione</b>	<b>Disciplina</b>
1) E. Albano	UPO	Patologia generale
2) G. Avanzi	UPO, OMN	Immunologia Clinica
3) S. Brunelleschi	UPO	Farmacologia
4) E. Bartoli	UPO, OMN	Medicina Interna
5) G. Bellomo	UPO, OMN	Patologia Clinica
6) G. Bona	UPO, OMN	Pediatria
7) F. Cadario	OMN	Pediatria
8) M. Campanini	OMN	Medicina Interna
9) C. Canavese	OMN	Nefrologia
10) M. Cannas	UPO	Anatomia
11) E. Colombo	UPO, OMN	Dermatologia
12) P. L. Canonico	UPO	Farmacologia
13) R. Carini	UPO	Patologia generale
14) F. Cerutti	UNITO, ORMT	Pediatria
15) A. Conconi	OMN	Medicina interna-ematologia
16) D. Colangelo	UPO	Farmacologia
17) S. D'Alfonso	UPO	Genetica
18) I. Dianzani	UPO	Patologia genetica
19) U. Dianzani	UPO	Immunologia
20) G. Gaidano	UPO, OMN	Medicina Interna-ematologia
21) M. Gariglio	UPO	Microbiologia
22) G. Gaudino	UPO	Biologia molecolare
23) M. Giordano	UPO	Genetica
24) A. Graziani	UPO	Biochimica
25) C. Isidoro	UPO	Patologia cellulare
26) G. Leigheb	UPO, OMN	Dermatologia
27) M. Leone	OMN	Neurologia
28) G. Lombardi	UPO	Farmacologia
29) C. Magnani	UPO	Statistica
30) P. Momigliano-Richiardi	UPO	Genetica
31) F. Monaco	UPO, OMN	Neurologia
32) G. Monga	UPO, OMN	Anatomia patologica
33) L. Panza	UPO	Chimica Organica
34) F. Perla	OCC	

35) M. Pirisi	UPO, OMN	Medicina Interna
36) M. Pratt	UPO	Istologia
37) U. Ramenghi	UNITO, ORMT	Ematologia Pediatrica
38) C. Santoro	UPO	Biologia applicata
39) D. Sblattero	UPO	Biologia Applicata
40) F. Sinigaglia	UPO	Biochimica
41) P. Stratta	UPO, OMN	Nefrologia
42) G. Valente	UPO, OMN	Anatomia patologica
43) I. Viano	UPO	Farmacologia

### **Selezione delle principali pubblicazioni prodotte sui temi sopra elencati (dal 2005).**

1. D'Alfonso S et al. Two SNPs in the 5' and 3' end of the OPN (osteopontin) gene contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 52:539-47, 2005.
2. Auricchio L et al. Cutaneous manifestations as presenting sign of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome in childhood. *Dermatology*, 210:336-40, 2005.
3. A Chiocchetti et al. Osteopontin gene haplotypes correlate with multiple sclerosis development and progression. *J Neuroimmunol*, 163:172-8, 2005.
4. B Azzimanti et al. CD8+T cells lymphocytopenia and lack of ever mutations in a patient with clinically and virologically typical epidemodysplasia verruciformis. *Arch Dermatol*, 141:1323-5, 2005.
5. A Chiocchetti et al. RPS19, mutated in Diamond-Blackfan anemia, interacts with the PIM-1 oncoprotein. *Haematologica/The Hematol J*, 90:1453-62, 2005.
6. M Libra et al. Elevated Serum Levels of Osteopontin in HCV-Associated Lymphoproliferative Disorders. *Cancer Biol Ther*, 4:1192-4, 2005.
7. M Vidric et al. Co-operation between 4-1BB and ICOS in the Immune response to Influenza virus revealed by studies of CD28/ICOS deficient mice. *J Immunol*, 175: 7288-96, 2005.
8. M Vidric et al. Role of ICOS in control of Salmonella infection in mice. *Infection and Immunity*, 74:1050-61, 2006.
9. C Comi et al. Fas-mediated T cell apoptosis is impaired in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 11:53-60, 2006.
10. Campagnoli MF et al. The broad spectrum of autoimmune lymphoproliferative disease: molecular bases, clinical features and long-term follow-up in 31 patients. *Haematologica*, 91:538-41, 2006.
11. A Chiocchetti et al. Group I mGlu receptor stimulation inhibits activation-induced cell death of human T lymphocytes. *Brit J Pharmacol*, 148:760-8, 2006.
12. Clementi R et al. Variations of the perforin gene in patients with autoimmunity/lymphoproliferation and defective Fas function. *Blood*, 108:3079-3084, 2006.
13. R Mesturini et al. ICOS cooperates with CD28, IL-2, AND IFN- $\gamma$  and modulates activation of human naïve CD4+ T cells. *Eur J Immunol*, 36:2601-2612, 2006.
14. Corrado L et al. SOD1 gene mutations in Italian patients with Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Neuromuscul Disord*, 16:800-4, 2006.
15. Giordano M et al. A family-based study does not confirm the association of MYO9B with celiac disease in the Italian population. *Genes Immun*, 7:606-8, 2006.
16. Giordano M et al. A variation in a Pit-1 site in the growth hormone gene (GH1) promoter induces a differential transcriptional activity. *Mol Cell Endocrinol*, 249:51-7, 2006.

17. Vivenza D et al. A novel deletion in the GH1 gene including the IVS3 branch site responsible for autosomal dominant isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 91:980-6, 2006.
18. Nisticò L et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*, 55:803-8, 2006.
19. Mondini M et al. A novel autoantigen to differentiate limited cutaneous systemic sclerosis from diffuse cutaneous systemic sclerosis: the interferon-inducible gene IFI16. *Arthritis Rheum*, 54:3939-44, 2006.
20. Albano E. Seek and hide phosphatidylserine: a new approach to prevent hepatic ischemia/reperfusion injury. *Gastroenterology*, 133:713-6, 2007.
21. Rolla R et al. Antibodies against oxidized phospholipids in laboratory tests exploring lupus anti-coagulant activity. *Clin Exp Immunol*, 149:63-9, 2007.
22. Vidali M et al. Detection of auto-antibodies against cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 46:605-12, 2007.
23. Carini R et al. Role of p38 map kinase in glycine-induced hepatocyte resistance to hypoxic injury. *J Hepatol*, 46:692-9, 2007.
24. Cerutti E et al. Co-inherited mutations of Fas and caspase-10 in development of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *BMC Immunol*, 8:28, 2007.
25. De Franco S et al. Defective function of the Fas apoptotic pathway in type 1 diabetes mellitus correlates with age at onset. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 20:567-76, 2007.
26. Castelli L et al. ICOS gene haplotypes correlate with IL10 secretion and multiple sclerosis evolution. *J Neuroimmunol*, 186:193-8, 2007.
27. D'Amato M et al. Neuropeptide s receptor 1 gene polymorphism is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 133:808-17, 2007
28. Corrado L et al. 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*, 258:123-7, 2007.
29. E Cerutti et al. Co-inherited mutations of Fas and caspase 10 in development of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *BMC Immunol*, 8:28, 2007. (electronic publication, doi:10.1186/1471-2172-8-28).
30. Galimberti D et al. Gender-specific influence of the chromosome 16 chemokine gene cluster on the susceptibility to Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*, 67:86-90, 2008.
31. F. Vu et al. ICOS, CD40 and lymphotoxin-beta receptors signal sequentially and inter-dependently to initiate a germinal center reaction. *J Immunol*, 80:2284-93, 2008.
32. E Zavattaro et al. Identification of defective Fas function and variation of the perforin gene in a Epidermodysplasia verruciformis patient lacking EVER1 and EVER2 mutations. *J Invest Dermatol*, 28:732-735, 2008.
33. D'Alfonso S et al. A sequence variation in the MOG gene is involved in multiple sclerosis susceptibility in Italy. *Genes Immun*, 9:7-15, 2008.
34. E Orilieri et al. Variations of the perforin gene in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 57:1078-83, 2008.
35. JM Rojo et al. ICOS<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T lymphocytes inhibit T cell activation "in vitro" and attenuate autoimmune encephalitis "in vivo". *Int Immunol*, 20:577-89, 2008.
36. Sakiyama H et al. Possible involvement of T cell co-stimulation in pustulosis palmaris et plantaris via the induction of inducible co-stimulator in chronic focal infections. *J Dermatol Sci*, 50:197-207, 2008.
37. G Cappellano et al. Variations of the perforin gene in patients with multiple sclerosis. *Genes Immun*, 9:438-44, 2008.



38. Sainaghi PP et al. Elevation of Gas6 protein concentration in cerebrospinal fluid of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol Sci*, 269:138-42, 2008.
39. Galimberti D et al MDC/CCL22 intrathecal levels in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14:547-9, 2008.
40. Leone MA et al Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler*, 14:485-93, 2008.
41. Kozyrev SV et al. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*, 40:211-6, 2008.
42. Vaschetto R et al. Serum levels of osteopontin are increased in sirs and sepsis. *Intensive Care Med*, 34:2176-84, 2008.
43. Ferretti M et al. The 423Q polymorphism of the X-linked inhibitor of apoptosis gene influences monocyte function and is associated with periodic fever. *Arthritis Rheum* 60:3476-84, 2009.
44. Comi C et al. Defective Fas-mediated T-cell apoptosis predicts acute onset CIDP. *J Peripher Nerv Syst* :101-6, 2009.
45. Sánchez E et al. Identification of a new putative functional IL18 gene variant through an association study in systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 18:3739-48, 2009.
46. Bensi T et al. Evaluation of the antiretroviral effects of a PEG-conjugated peptide derived from human CD38. *Expert Opin Ther Targets* 13:141-52, 2009.
47. Di Niro R et. Al. Profiling the autoantibody repertoire by screening phage-displayed human cDNA libraries. *Methods Mol Biol* 570:353-69, 2009.
48. Maglio M et al. Majority of children with type 1 diabetes produce and deposit anti-tissue transglutaminase antibodies in the small intestine. *Diabetes* 58:1578-84, 2009.
49. Secchiero P et al. Selection and characterization of a novel agonistic human recombinant anti-TRAIL-R2 minibody with anti-leukemic activity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22:73-83, 2009.
50. Lu R et al. Genetic associations of LYN with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 10:397-403, 2009
51. Brussino A et al. Mutations in the lamin B1 gene are not present in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 16:544-6, 2009.
52. Liu K et al. Kallikrein genes are associated with lupus and glomerular basement membrane-specific antibody-induced nephritis in mice and humans. *J Clin Invest* 119:911-23, 2009
53. Corrado L et al. High frequency of TARDBP gene mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat* 30:688-94, 2009
54. Delgado-Vega AM et al. Replication of the TNFSF4 (OX40L) promoter region association with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*10:248-53, 2009.
55. Abelson AK et al. 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* 68:1746-53, 2009.
56. Orrú V et al. A loss-of-function variant of PTPN22 is associated with reduced risk of systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 18:569-79, 2009
57. Chiò A, Plano F, Calvo A, Leone M, Mutani R, Cocito D; Piemonte and Valle D'Aosta Registry for CIDP (PARCIDP). Comorbidity between CIDP and diabetes mellitus: only a matter of chance? *Eur J Neurol* 16:752-4, 2009.
58. Stratta P et al. Life expectancy of women with lupus nephritis now approaches that of the general population. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 22:1135-1141, 2009.

59. Stratta P et al. Structure-activity relationships of low molecular weight heparins expose to the risk of achieving inappropriate targets in patients with renal failure. *Curr Med Chem* 16:3028-40, 2009.
60. Stratta P et al. The missing medullary sponge kidney. *Kidney Int* 76:459-60, 2009.
61. Stratta P et al. Prevalence and clinical relevance of occult hepatitis B virus infection in patients on the waiting list for kidney transplantation. *Transplant Proc* 41:1132-7, 2009.
62. Caputo I et al. Celiac anti-tissue transglutaminase antibodies interfere with the uptake of alpha gliadin peptide 31-43 but not of peptide 57-68 by epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1802:717-27, 2010.
63. Di Niro R et al. Rapid interactome profiling by massive sequencing. *Nucleic Acids Res* 38:e110, 2010.
64. Caja S et al. Inhibition of transglutaminase 2 enzymatic activity ameliorates the anti-angiogenic effects of coeliac disease autoantibodies. *Scand J Gastroenterol* 45:421-7, 2010.
65. Dianzani C et al. B7h triggering inhibits umbilical vascular endothelial cell adhesiveness to tumor cell lines and polymorphonuclear cells. *J Immunol* 185:3970-9, 2010.
66. Boggio E et al. Role of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in the development of autoimmune lymphoproliferation. *Haematologica* 95:1897-904, 2010.
67. Oliveira JB et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 116:e35-40, 2010.
68. Chiocchetti A et al. The osteopontin gene +1239A/C single nucleotide polymorphism is associated with type 1 diabetes mellitus in the Italian population. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23:263-9, 2010.
69. Comi C et al. Osteopontin is increased in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and its levels correlate with cognitive decline. *J Alzheimers Dis* 19:1143-8, 2010.
70. Löfgren SE et al. A 3'-untranslated region variant is associated with impaired expression of CD22 in T and natural killer T cells and is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 62:3404-14, 2010.
71. Ban M et al. A non-synonymous SNP within membrane metalloendopeptidase-like 1 (MMEL1) is associated with multiple sclerosis. *Genes Immun* 11:660-4, 2010.
72. Booth DR et al. Lack of support for association between the KIF1B rs10492972[C] variant and multiple sclerosis. *Nat Genet* 42:469-70, 2010.
73. Mishto M et al. Immunoproteasome LMP2 60HH variant alters MBP epitope generation and reduces the risk to develop multiple sclerosis in Italian female population. *PLoS One* 5:e9287.
74. Bergamaschi L et al. No evidence of association of the rare nsSNP rs35667974 in IFIH1 with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 221:112-4, 2010.
75. Löfgren SE et al. Promoter insertion/deletion in the IRF5 gene is highly associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in distinct populations, but exerts a modest effect on gene expression in peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* 37:574-8, 2010.
76. Bergamaschi L et al. HLA-class I markers and multiple sclerosis susceptibility in the Italian population. *Genes Immun* 11:173-80, 2010
77. Corrado L et al. Mutations of FUS gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet* 47:190-4, 2010.