

Caratterizzazione genetica, molecolare e clinica dei pazienti affetti da malattie autoinfiammatorie

Obiettivi generali

Le malattie autoinfiammatorie (MA) sono disordini sistemici caratterizzati da infiammazione apparentemente spontanea. Sono clinicamente simili alle malattie autoimmuni sistemiche ma si distinguono da queste per l'assenza di autoanticorpi ad alto titolo o linfociti-T autoreattivi. L'eziopatogenesi di tali patologie è riconducibile ad una forte componente genetica e in molti casi ad anomalie della risposta immunitaria innata. Mutazioni responsabili della malattia sono state individuate nella febbre mediterranea familiare, nella sindrome associata al fattore di necrosi tumorale e nella sindrome da iper-IgD e più recentemente nella Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS), nella Muckle-Wells syndrome (MWS) e nella Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular (CINCA). Queste ultime tre patologie sono anche note con la definizione di "criopirinopatie" in quanto determinate da mutazioni che alterano la funzione del complesso denominato "Inflammosoma".

Più recentemente è stata ipotizzata l'esistenza di malattie autoinfiammatorie dovute ad anomalie di singole citochine. Lo scopo quindi della nostra ricerca sarà quello di dare un contributo alla diagnosi genetica di patologie note, alla individuazione di nuove sindromi legate a alterazioni della risposta infiammatoria a livello delle varie componenti dell'inflammosoma e della risposta citochimica. Tutti i gruppi partecipanti hanno un ruolo ben definito e lavorano già insieme in quanto facenti parte del "Centro di Ricerca Interdipartimentale per la diagnosi e cura delle malattie autoimmuni sistemiche e delle malattie autoinfiammatorie". I centri clinici si occuperanno del reclutamento di pazienti adulti e in età pediatrica che verranno sottoposti a indagini genetiche, alla ricerca di anomalie di alcune componenti del complesso inflammosomico, dell'autoimmunità umorale e al dosaggio di citochine proinfiammatorie nel corso di due anni come dettagliato nel progetto allegato.

Obiettivi specifici

Ogni gruppo individuerà uno o più dottorandi (pediatri, reumatologi, immunologi, dermatologi, genetisti e biologi molecolari) che, sotto la diretta supervisione di tutor esperti, verranno prima istruiti sull'argomento con lezioni, seminari, ricerche bibliografiche e poi coinvolti nell'attività clinica ambulatoriale, di day hospital e di reparto di degenza ogni qual volta un caso sospetto pervenisse all'attenzione dei clinici. I dottorandi parteciperanno direttamente all'attività di ricerca di laboratorio con scambi nell'ambito dei gruppi coinvolti. In prospettiva i dottorandi saranno inviati anche in altri centri, in Italia e all'estero" ad imparare, se necessario, nuove tecniche di indagine in Italia e all'estero nel contesto di rapporti di collaborazione già avviati con altri centri specializzati. Via via che i dati saranno accumulati i dottorandi saranno sollecitati a partecipare a convegni e congressi e a eseguire personalmente seminari interni con presentazione dei risultati ottenuti. Saranno scritti articoli scientifici da proporre per pubblicazioni a riviste nazionali e internazionali.

Azioni

Il programma didattico formativo si attua con attività di laboratorio o clinica, con i rispettivi tutor, con attività seminariale interna, svolta dai dottorandi nei singoli gruppi di ricerca, e dalla frequenza ad attività didattiche seminariali svolte con cadenza per lo più mensile, tenute da docenti del dottorato o da studiosi esterni italiani o internazionali. All'interno dei singoli gruppi è svolta attività di journal club. Ogni sei mesi viene svolta una sessione di seminari in cui i singoli dottorandi espongono ai docenti ed ai colleghi lo stato di avanzamento delle loro ricerche.

Temi dei seminari:

- Immunità innata
- Inflammosoma
- Attualità in tema di autoimmunità
- Autoimmunità ed autoinfiammazione
- Le migrazioni dei popoli: focus sul sistema immunitario
- Modificazioni della risposta immunitaria e contagio
- Silenziamento genico
- Farmacoeconomia delle malattie infiammatorie croniche
- Epidemie nella storia
- Filogenesi del sistema immunitario

Collaborazioni

- Università di Pisa
- Università di Torino
- Università di Padova
- Università Cattolica di Roma
- Ospedale S. Camillo De Lellis, Roma
- Hospital A de Villeneuve, Montpellier, dipartimento di Malattie Autoinfiammatorie, Laboratorio di Genetica
- University of California at S. Diego, La Jolla, California, divisione di Reumatologia, Allergologia e Immunologia.

Risultati attesi

I risultati attesi di questa esperienza didattica e formativa possono essere così sintetizzati:

- 1) il programma si propone una formazione altamente specifica su argomenti di assoluta originalità per i dottorandi che intendono affrontare attività di ricerca nel campo specifico o in campi affini;
- 2) i dottorandi direttamente coinvolti in questo programma potranno acquisire una visione allargata che consentirà, partendo dallo studio di singole malattie e relativi meccanismi fisiopatologici, di risalire alla influenza delle migrazioni e di momenti propriamente socio-culturali nella comparsa e distribuzione geografica di nuove patologie.

Durata:

E' previsto che il progetto abbia durata biennale.