



Chiusura Progetto:

Prosecuzione Progetto GILS-001/07

Ulcere ischemiche nel Malato Sclerodermico, interazione dei polimorfismi di geni candidati nella patogenesi, evoluzione e risposta alla terapia in corso di sclerosi sistemica.

A febbraio 2010 si è concluso il progetto multicentrico sulle ulcere sclerodermiche che ha visto coinvolte cinque differenti Università e, specificatamente, le seguenti Unità:

- Immunologia Clinica – Università di Milano- Coord. prof. Raffaella Scorza;
- Immunologia Clinica- Università La Sapienza di Roma – Coord. prof. Felice Salsano;
- Medicina Interna Università di Torino- Coord. prof. Alberto Angeli;
- Medicina Interna Università di Genova, Coord. prof. Franco Indiveri;
- Immunologia Generale – Università di Catania Coord. prof.ssa Clorinda Mazzarino.

Il progetto è stato coordinato dalla prof.ssa Raffaella Scorza, che si è anche occupata della raccolta degli avanzamenti progettuali e della relazione finale.

Il progetto, che ha avuto una durata biennale, è stato finanziato dal GILS nel 2008 – 09 e 2009 -10 in due tranche da 100.000,00 €, suddivise in parti uguali, per un totale di 200.000,00 €.

Il coinvolgimento contemporaneo nel progetto di Unità con specifiche e differenziate competenze di ricerca ha permesso di ottenere rapidamente risultati importanti sull'aspetto della genetica e della patogenesi delle ulcere sclerodermiche, di verificare il ruolo di nuove terapie topiche e sistemiche per la terapia/prevenzione delle ulcere stesse ed ha permesso, infine, di ottenere utili informazioni sul ruolo dei fattori individuali, genetici e acquisiti, responsabili della resistenza del paziente sclerodermico con ulcere alle terapie.

Per i risultati specifici si rimanda alle relazioni delle singole Unità e alla relazione finale, ma sembra significativo riportare, almeno, le conclusioni finali, per ogni singola Unità:

- *Gli studi condotti in questa fase dal **gruppo di Milano** hanno potuto dimostrare che la trombofilia genetica è una delle cause più importanti della mancata risposta dei pazienti con ulcere alle terapie vasoattive (in particolare ilprost e bosentan), ponendo in questi pazienti l'indicazione alla terapia anticoagulante, come importante terapia coadiuvante per le ulcere digitali. In particolare, alla luce dei dati incoraggianti ottenuti nello studio pilota condotto nella prima fase del progetto, il gruppo ha impiegato la nuova medicazione, l'Hydrobalance Wound Dressing* (4% cellulosa biosintetica e 96% acqua) contenente la poliesametenbioguanide (PHMB) come antibatterico in ulteriori pazienti consecutivi affetti da sclerosi sistemica con ulcere attive, in parte neo-formate, in parte croniche refrattarie. In questo studio più ampio è stata confermata l'efficacia di tale terapia topica nel controllare il dolore dell'ulcera già dalle prime applicazioni e nel portare a guarigione completa tutte le ulcere neo-formate e la maggior parte delle ulcere croniche refrattarie. Lo studio ha anche registrato il tipo d'infezioni più frequentemente riscontrato nelle ulcere sclerodermiche, della necessità di effettuare tamponi periodici su tutte le ulcere del singolo paziente (sono possibili infezioni da germi multipli) e la necessità di una adeguata terapia antibiotica alla luce dei risultati delle culture dei tamponi stessi.*
- *Il **gruppo di Roma** ha dimostrato, che l'infusione endovenosa di N-acetilcisteina determina una riduzione della incidenza/anno/paziente delle nuove ulcere. Anche il dolore associato alle ulcere digitali, valutato mediante Visual Analogic Scale (VAS), si è ridotto notevolmente per le nuove ulcere insorte durante terapia. L'infusione endovenosa di N-*



acetilcisteina si è dimostrata altresì efficace nel ridurre gli episodi giornalieri di fenomeno di Raynaud e la sua intensità. La terapia con 'N-acetilcisteina si è dimostrata sicura e nessun paziente ha riportato eventi avversi. In collaborazione con un "wound care specialist" ha anche consolidato l'esperienza nel trattamento topico delle ulcere sclerodermiche, confermando anche la validità dell'impiego di gel piastrinico come fonte di fattori di crescita, nel trattamento topico di ulcere particolarmente difficili.

- *I risultati ottenuti dal **gruppo di Torino** suggeriscono che nei pazienti con ulcere vi sia un danno macrovascolare non dominato dalla presenza di placche aterosclerotiche ma da un'accentuazione dei fenomeni di irrigidimento della parete arteriosa e di disfunzione endoteliale così come descritti in letteratura. I dati di Torino suggeriscono inoltre il possibile ruolo del deficit di vitamina D (e quindi di carenze nutrizionali) nel mantenimento delle ulcere sclerodermiche dal momento che i pazienti con ulcere attive presentavano livelli di 25OHD più bassi rispetto a quelli liberi da ulcere, pur se ai limiti della significatività statistica.*
- *I dati ottenuti, dal **gruppo di Genova**, ancora non conclusivi vista la dimensione del campione, sembrerebbero escludere il ruolo delle alterazioni dei linfociti T regolatori nella patogenesi delle ulcere sclerodermiche. Dagli studi condotti sono stati evidenziati due dati estremamente interessanti: 1) il compartimento dei linfociti regolatori sia sul versante delle cellule Treg CD4 che su quello delle cellule Treg CD8 presentano in tutti i pazienti affetti da SSc significative anomalie sia riguardo alla frequenza che riguardo alla funzione 2) nei pazienti sclerodermici vi è un incremento dei linfociti CD4+CCR6+ Th17.*
- *In particolare il **gruppo di Catania**, nello studio condotto ha dimostrato una maggior propensione a sviluppare ulcere nei soggetti con la mutazione C>T (citosina/Timina) in posizione -1562 a livello del promotore del gene di uno degli enzimi studiati, la MMP-9. Tale mutazione influenza la capacità funzionale dell'enzima perché porta alla perdita sul promotore della MMP-9 del sito di legame di una proteina nucleare; un dato particolarmente interessante è che tale mutazione ha una interazione significativa con il sesso, essendo significativamente associata alle ulcere nei pazienti di sesso maschile rispetto ai pazienti di sesso femminile.*

La coordinatrice prof.ssa Scorza ha segnalato che questi lavori, in parte già pubblicati, avranno un seguito di pubblicazioni e/o presentazioni in seminari e conferenze e porteranno a nota "studio effettuato con il contributo del GILS. Si pensa che "l'onda" di queste pubblicazioni avrà una durata di circa due anni. Per poter efficacia traccia, i vari responsabili di progetto delle cinque Unità, segnaleranno e forniranno i riferimenti per aggiornare la Lista dei Lavori, di cui è stata fornita la prima traccia.

Il GILS, da parte sua, terrà aggiornata la lista sul proprio sito WEB.

A breve sarà fornito dalla prof.ssa Scorza un articolo, opportunamente "volgarizzato", per essere pubblicato sul Giornalino dell'associazione, in modo che anche lettori, senza competenze scientifiche specifiche, possano comprendere appieno i risultati ottenuti.

Il progetto, pertanto, è da ritenersi concluso e si può provvedere a tutti gli atti relativi di rendicontazione, comunicazione ed archivio.

Il Responsabile di Progetto
Riccardo Brunoldi
Vicepresidente GILS