

# VERBALE ASSEMBLEA ANNUALE DEI SOCI FIRMA

Milano, 5 giugno 2014

Istituto Gaetano Pini, Piazza Cardinal Ferrari,2- Milano (aula Panzeri)

## Ore 11.00 Assemblea F.I.R.M.A.

Dopo il breve incontro riservato ai Soci la seduta viene aperta ai collaboratori e ai rappresentanti delle Aziende: Chighizola Cecilia, Gariglio Marisa, Lener Lorenzo, Mengozzi Giulio, Pisani Laura (delegata da Vecchi); Pregnotato Francesca; Trezzi Barbara; Reverberi e D'Agostino (Alifax), De Bernardi e Locatelli (Astraformedic), Redaelli e Bergami (Biorad), Babbini (Bouty-Tecnogenetics), Nicastro e Scurati (Dasit), Lazzarini, Fiorillo e Fasano (Eurimmun), Rapagna (Eurospital), Somma (General Assay), Galli e Colmegna (I.L.), Maccari (Menarini), Brandi (Thermofisher).

## Ore 12.00 Riunione aperta a Soci, Collaboratori e rappresentanti delle Aziende di settore

### **Presentazione del progetto "L'eccellenza sull'autoimmunità e le allergie, la sfida novarese"**

Dott. Lorenzo Lener, Direttore Incubatore di Impresa del Polo di Innovazione di Novara Enne 3.

#### **1. Attività realizzate successivamente all'ultimo incontro**

- Tincani comunica che è stato finalizzato il *paper* sullo studio Anti-SSA/p200, in pubblicazione su *Clinical Experimental Rheumatology*. Il tesoriere Morozzi ha autorizzato il pagamento di 366 euro quale contributo aggiuntivo richiesto per la pubblicazione di tabelle ed *extra-page*.

- Radice presenta lo studio collaborativo EASI "*International Recommendation for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies*".

Si tratta di un progetto patrocinato da EASI, pubblicato nel gennaio 2014 su *Ann Rheum Dis*.

- Radice presenta le varie fasi di lavoro del progetto relativo all'approccio diagnostico delle malattie autoimmuni sistemiche nei laboratori italiani (questionario sugli ANA e anticorpi correlati), realizzato in collaborazione con *Phadia-Thermofischer*.

Il questionario è stato inviato a moltissimi laboratori, i cui nominativi ed indirizzi erano stati ricavati con un enorme sforzo da liste di diversa provenienza e non aggiornate, pertanto l'elenco era esuberante rispetto all'organizzazione delle attività di laboratorio vigente attualmente nelle diverse regioni e al personale coinvolto. E' stato quindi necessario un successivo lavoro di scrematura a seguito delle segnalazioni pervenute e di rimozione dei questionari "doppi" poiché inviati da più persone appartenenti alla stessa Unità. L'elenco finale, pur non pretendendo di comprendere tutti i laboratori che si occupano della diagnostica delle patologie autoimmuni né escludendo la presenza di indirizzi non più attivi, è certamente rappresentativo. La percentuale di risposte al questionario è stata di poco superiore al 30%, sicuramente una percentuale sottostimata per le ragioni sopra esposte.

I risultati hanno consentito la presentazione di un *poster* all' "*11° Dresden Symposium on Autoantibodies*" che si è tenuto a Dresda a settembre 2013, con i risultati italiani. Copia A4 del poster è stata inviata a tutti gli indirizzi cui era stato inviato precedentemente il questionario.

E' in fase di pubblicazione il *paper* con i risultati complessivi dello studio collaborativo EASI "*From ANA-screening to antigen-specificity: an EASI-survey on the daily practice in European countries*" sulla rivista *Clin Exp Rheum*. Il contributo del FIRMA quale "*Italian branch of EASI group*" è stato valorizzato nell'elenco degli Autori. **(Il lavoro è stato poi pubblicato successivamente alla data dell'incontro cui si riferisce il presente verbale).**

- E' in via di definizione una analoga proposta di collaborazione scientifica, un progetto per il miglioramento delle conoscenze relative all'approccio diagnostico dei laboratori italiani alla diagnostica delle vasculiti sistemiche mediante la determinazione degli ANCA (questionario) ancora con il supporto di *Phadia-ThermoFisher* e sotto l'egida di EASI
- Riguardo agli ultimi incontri EASI, a Dresda nel settembre 2013 e a Nizza nel marzo 2014, non ci sono particolari segnalazioni. Radice comunica la disponibilità sul sito EASI del *booklet "The General Practice Guide to Autoimmune Diseases"*, un manuale diretto ai medici di famiglia scaricabile gratuitamente. Si ricorda inoltre che è in corso un progetto di EASI per la produzione di *Standard di Riferimento Internazionali* relativamente a diversi autoanticorpi, allo scopo di per favorire l'armonizzazione dei risultati.
- Radice ricorda l'incontro scientifico tenutosi a Milano lo scorso 5 giugno tra la componente clinica del Forum e il Prof. Roggenbuck e la Dott.ssa Somma di *Medipan-GA*, un momento di discussione e approfondimento tra i diversi *stakeholders* allo scopo di favorire lo scambio di opinioni e la discussione tra i clinici e le aziende. Il Prof. Roggenbuck e la dr.ssa Somma hanno presentato i loro progetti e le applicazioni in atto o in studio, e dibattuto con i presenti l'utilità clinica degli stessi e gli eventuali possibili sviluppi (programma allegato).

## 2. Stato avanzamento progetti in corso

- Il Presidente Meroni riassume il rationale del **progetto ANA reading (PARE)** per la validazione multicentrica di sistemi automatizzati per l'acquisizione, interpretazione e analisi delle immagini IIF per la ricerca di ANA, su una ampia casistica di pazienti affetti da connettivite sistemica classificati, soggetti con positività ANA in assenza di diagnosi e soggetti sani.

La prima fase dello studio (retrospettiva) è terminata ed è in corso la seconda fase (prospettica) per valutare il valore predittivo della metodica (protocollo sul sito).

La valutazione statistica dei dati comparativi preliminari è stata eseguita da una specialista in statistica medica (Pregolato gruppo Meroni), seguirà un incontro, anche a mezzo teleconferenza tra i partecipanti al progetto per esaminare in maggiore dettaglio i risultati.

I campioni forniti dai diversi Centri partecipanti allo studio al CoreLab (Radice) sono stati ricodificati, aliquotati e inviati per l'analisi in cieco.

I sistemi automatici utilizzati nello studio sono stati Aklides (Medipan), InovaView (IL), Zenit G-sight (Menarini).

Lo studio, che NON è una semplice comparazione tra strumenti, è stato disegnato allo scopo di valutare se e quanto questi sistemi possano aiutare nell'attività diagnostica e clinica.

- Pregolato presenta i dati preliminari, da cui emerge che:

- per i campioni patologici autoimmuni definiti la sovrapposizione tra strumento e valutazione manuale è buona: gli strumenti automatizzati categorizzano anche la categoria "dubbio" nel caso di positività *borderline*;
- nella popolazione di controllo (patologici + sani) la percentuale di campioni positivi e dubbi è maggiore nei sistemi automatici rispetto al *gold standard* (IFI tradizionale);
- relativamente alla categorizzazione dei quadri fluoroscopici: il quadro centromerico risulta ben classificato dagli strumenti, mentre si osservano discrepanze principalmente per i *patterns* "omogeneo" e "granulare". In ogni caso tutte le discrepanze saranno rivalutate e "pesate" anche alla luce delle informazioni relative alla clinica.

Sulla base dei dati preliminari sembra emergere la necessità di rivalutare i *cut-off* e uniformare i dati della lettura dei diversi quadri su riferimenti condivisi.

- Meroni spiega come l'impiego di sieri di riferimento con *pattern* ben definiti e riferimenti precisi sia indispensabile per la validazione di strumentazioni in diagnostica.

- Morozzi espone i suoi dubbi sull'utilizzo "acritico" di strumentazioni per questo tipo di analisi, allo stato attuale dell'arte, con il rischio di un risultato negativo per un campione (*pattern*) che potrebbe invece essere positivo. Sarebbe meglio che lo strumento classificasse come "dubbi" i quadri atipici, piuttosto che non tra i negativi. Evidenzia inoltre l'importanza di avere campioni provenienti da pazienti con diagnosi ben definita, in modo da mettere in relazione la diagnosi, la clinica e il quadro fluoroscopico.

Si prevede che la relazione sui risultati possa essere pronta per settembre 2014.

Si fanno i complimenti ai 20 centri che hanno partecipato attivamente a questo progetto e si sottolinea come il patrimonio biologico che è stato costruito allo scopo potrà essere sfruttato in futuro.

I dati, una volta ultimata l'analisi, potranno essere utilizzati in diversi modi (*abstract* per presentazione o *poster* a congressi, ...).

Per la fase prospettica, le aliquote dei campioni in *follow-up* ai tempo 12 mesi, dovranno essere inviate entro la prima metà di luglio al centro coordinatore; i centri interessati a questa fase dovranno continuare a raccogliere i campioni per raggiungere un *follow-up* di 24 mesi.

- **Produzione LG con modalità EBM:** attività realizzate e *timing* delle successive.

Radice ricorda le varie fasi del progetto e informa circa lo stato di avanzamento dei lavori.

Nel dicembre 2013 c'è stato il secondo incontro dei *fellows* a Milano per la riformulazione dei quesiti e dei gruppi di lavoro sui diversi *items*. Il lavoro è proseguito nei mesi successivi, in particolare per gli APL e gli ANCA, e sono state realizzate due videoconferenze via *Skype* (10 e il 18 giugno) cui hanno partecipato: in collegamento da Milano Chighizola e Radice, da Brescia Andreoli e Tincani, da Padova Tonello, da Perugia Terenzi, da Pisa Talarico.

Chighizola espone lo stato attuale dei lavori per APL: sono state scelte 18 domande in forma PICO, di cui 10 sulla diagnosi e 8 sulla prognosi, ciascuna domanda corrisponde ad una ricerca in letteratura.

Radice espone lo stato di attuazione dei lavori per gli ANCA.

Tutti i presenti concordano, data la complessità del progetto, nel concentrare gli sforzi prioritariamente su questi due anticorpi/gruppi di anticorpi e successivamente passare ad altri, dopo avere concluso una parte.

- Landolfo presenta il suo lavoro sulla **proteina IFI16** quale sensore di DNA nella patogenesi delle malattie autoimmuni. IFI16 è un recettore nucleare con una struttura particolare: è una proteina modulare con due siti di aggancio a bassa affinità per il DNA al C-terminale ed un dominio Pyrin all'N-terminale.

E' presente sulle cellule dendritiche, monociti, linfociti T, cellule endoteliali e cellule epiteliali sia delle mucose che della cute. Recentemente il gruppo di Landolfo ha dimostrato che, quando la cellula è infettata da un virus a DNA, la proteina trasloca dapprima nel citoplasma e poi viene rilasciata nell'ambiente extracellulare.

E' stata messa a punto una metodica per l'identificazione della proteina circolante nel sangue mediante *capture* ELISA. Un secondo *test* ELISA è stato impiegato per la ricerca di anticorpi anti-IFI16 in diverse malattie autoimmuni. I dati suggeriscono che gli anticorpi non siano patogenetici ed abbiano un ruolo di protezione nei confronti della proteina IFI16 circolante.

- Dopo l'introduzione di Landolfo, Pisani, del Policlinico San Donato (gruppo Vecchi) espone i risultati di una indagine sul **ruolo di IFI16 in pazienti con IBD**. Dai suoi risultati emerge la maggior frequenza di anticorpi anti-IFI16 nei pazienti con infiammazione e soprattutto colite. Anti-IFI16 potrebbero costituire un nuovo *biomarker* delle IBD, per ora non ci sono dati in letteratura su questa associazione.

- **ruolo di IFI16 e anti-IFI16 nei pazienti affetti da connettiviti:** Gerli presenta un lavoro dal quale risulta che gli anticorpi anti-IFI16 sono presenti nei pazienti con AR e con SSj primaria con una maggiore prevalenza e a un titolo più elevato rispetto a soggetti sani. Un comportamento analogo è stato osservato per la

proteina sierica la quale è presente sia con maggior frequenza che in concentrazioni più elevate nei pazienti affetti da AR e SSj rispetto ai controlli sani.

Nel liquido sinoviale di pazienti affetti da AR, la concentrazione di IFI16 è di poco superiore rispetto a quella rilevabile nel liquido sinoviale di pazienti con osteoartrosi, al contrario anticorpi anti-IFI16 sono presenti a titolo significativamente più elevato nel liquido sinoviale di pazienti affetti da AR rispetto a pazienti affetti da osteoartrosi.

### 3. Nuove proposte

- Oltre alla proposta del questionario sull'approccio diagnostico delle vasculiti primitive ANCA-associate (promosso da EASI e supportato da *ThermoFisher*) ci sono due progetti di ampliamento dello studio *PARE* :
  - a. il primo, già formalizzato nel gennaio 2014 con *Medipan/Generic Assay* prevede l'utilizzo dei campioni della suddetta casistica (con accesso ai dati clinici) per la valutazione di una nuova tecnologia IFI per lo *screening* e la conferma delle specificità ANA (*cytobeads*);
  - b. il secondo, ancora in fase di proposta iniziale, da parte di *Inova /IL*.

La casistica potrebbe essere utilizzata per validare lo *screening* ENA mediante strumentazione *CTD screen plus* oppure per la validazione di un *test* per la ricerca di anti-DFS-70 su BioFlash (o entrambi).

- c. Una terza possibilità è quella di unire la nostra casistica con quella del Prof. Xavier Bossuyt dell'Università di Lovanio (Belgio), che ha già testato i campioni per la presenza di ANA sia con il sistema *InovaView* che in manuale, e ha determinato gli ENA con due tecniche differenti, effettuando una valutazione molto ampia e importante sui numerosi campioni. Si potrebbero unire le casistiche cercando di uniformare i dati.

- E' stato ri-proposto il problema della necessità di ottenere l'approvazione da parte dei Comitati Etici per i lavori del gruppo FIRMA.

Ricceri si incarica di recuperare e rielaborare la documentazione presentata al suo C.E. (con risposta favorevole) relativa alla richiesta di autorizzazione in forma "generale" per tutti gli studi effettuati da EUSTAR (European Scleroderma Trials And Research) su argomenti correlati, e renderla quindi disponibile per le modifiche e l'acquisizione.

### 4. Proposta aggiornamento del sito web

Alla richiesta di portare modifiche nell'organizzazione del sito per facilitare l'accesso e l'introduzione delle informazioni/progetti/protocolli la società *Work up*, che si è occupata fino ad ora della gestione e dell'aggiornamento, fa notare che il sito ha una costruzione rigida perché è stato creato molti anni fa e propone una ristrutturazione completa dello stesso, con un preventivo di spesa di 4000 euro.

Un'altra *software house* (Infogramma), interpellata da Radice allo scopo di confrontare proposte e costi, preventiva lo stesso lavoro per una cifra inferiore (circa 2500 euro). Le modifiche necessarie sono numerose e comprendono il collegamento con il gruppo EASI, la possibilità di rendere visibili e accessibili agli utenti alcuni documenti (e-book, LG,...), una maggiore operatività e flessibilità, una grafica più accattivante e modalità di ricerca delle informazioni più semplici e intuitive.

La scelta ricade sulla società che offre il servizio al costo inferiore.

**Ore 15.00 chiusura dei lavori**