SERVIZIO SANITARIO REGIONE SARDEGNA
Azienda Sanitaria Locale n° 7
CARBONIA

Deliberazione N° 1711 del 30 MAG. 2001

Oggetto Progetti di ricerca e di Educazione Sanitaria – "Correlazione tra epatite C e diverse varianti patologiche di Alfa-1-Antitripsina in Sardegna"

Il Direttore Generale

Richiamata la nota del 26 marzo 2001 prot. n° 13116/2 dell'Assessore Regionale dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale avente per oggetto: Progetti di ricerca e di Educazione Sanitaria – Capitolo 12104/ 01 del Bilancio Regionale 2001. Criteri per l'elaborazione, norme e tempi di presentazione;

Visto il progetto presentato dal Dott. Ferdinando Coghe, responsabile di struttura complessa, U.O. di Patologia Clinica dell'Ospedale Sirai di Carbonia avente per titolo "Correlazione tra epatite C diverse varianti patologiche di Alfa-1-antitripsina in Sardegna";

Ritenuto che tale progetto rientri tra gli interessi dell'Azienda U.S.L. 7 Carbonia nel promuovere l'attività di ricerca e di educazione sanitaria;

Considerate le ricadute positive che un tale studio può avere;

Sentito il Direttore Amministrativo unitamente al Direttore Sanitario ;

D E L I B E R A

Per i motivi esposti in premessa
- di approvare la proposta di studio indicata in oggetto e presentata dal Dott. Ferdinando Coghe quale Responsabile Scientifico del progetto che si allega al presente atti per farne parte integrante e sostanziale;
- di trasmettere gli atti relativi all'Assessorato Regionale dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale per la prosecuzione dell'iter previsto dalle Leggi vigenti

Il Direttore Generale
SIMEONE

DIRAMM

DIRSAN

Azienda U.S.L. CARBONIA

Segue deliberazione n. 1711 del 30 MAG. 2001

Si attesta che la deliberazione risulta affissa all'Albo aziendale, presso la sede legale dell'Azienda per dieci giorni a decorrere dal 30 MAG. 2001 al 8 GIU. 2001

Il Responsabile del procedimento

Carta

U.S.L. N. 1 CARBONIA SERVIZIO SANITARIO REGIONALE SARDEGNA

IL RESPONSABILE
AFFARI GENERALI

Regione Autonoma della Sardegna

ALLEGATO < A >

Titolo del progetto:

CORRELAZIONE TRA EPATITE C E DIVERSE VARIANTI PATOLOGICHE DI ALFA-1-ANTITRIPSINA IN SARDEGNA.

Responsabile del progetto:

Cognome Coghe Nome Ferdinando

Indirizzo P.O. Sirai-AsL 7-Carbonia
via Ospedale 60 Cagliari Tel. 078/6683328-9

Titolo professionale o accademico Responsabile di Struttura Complessa, U.O. di Patologia Clinica

Istituzione di appartenenza Azienda USL n°7-Carbonia

==========

Ente/i ovvero Istituto/i, presso i quali sarà eseguita la ricerca:

U.O. di Patologia Clinica-P.O. Sirai-Carbonia.
Istituto di Anatomia Patologica, Ospedale S. Giovanni di Dio, Cagliari Tel._____

Responsabile amministrativo dell'Ente finanziato:

Azienda USL n° 7-Carbonia

Tel._____

==========

Cifra complessiva richiesta per la ricerca £. 350.000.000

Cifra richiesta per il primo anno £. 200.000.000

Cifra richiesta per il secondo anno £. 150.000.000

Cifra richiesta per il terzo anno £.

Conto corrente bancario n° _____ *ABI* _____ *CAB* _____

==========

Regione Autonoma della Sardegna

Altre fonti di finanziamento:

Ente £.
Ente £.

Durata della ricerca: (in mesi) 24

Progetto

di nuova proposta . ☒

continuazione di precedente ☐

CORRELAZIONE TRA EPATITE C E DIVERSE VARIANTI PATOLOGICHE DI ALFA-1-ANTITRIPSINA IN SARDEGNA.

Riassunto del progetto di ricerca:

La carenza congenita di Alfa 1 Antitripsina (A1AT) può essere associata sia a patologie polmonari (enfisema polmonare) che a patologie epatiche (epatite acuta, epatite cronica, cirrosi ed epatocarcinoma). Anche se il processo patologico innescato dalla carenza congenita di A1AT é ben conosciuto, molti dubbi rimangono sull'importanza dei fattori che influenzano l'espressione delle varie mutazioni genetiche che caratterizzano le varianti genetiche dell'A1AT. A questo proposito sono stati fatti diversi studi su una possibile correlazione tra virus C e deficit di A1AT anche se questi studi riguardano la variante patologica più frequente in Europa e nel resto del mondo, denominata M-Z, che però è completamente assente nella nostra Regione.
In Sardegna esiste infatti un genotipo particolare di questa proteina denominato M-Like che è raro nel resto dell'Europa ma sembra sia frequente nella popolazione sarda. Poichè in Sardegna le patologie epatiche e polmonari sono frequenti e poiché esiste anche un alta percentuale di HCV positivi, lo scopo di questo studio sarà perciò quello di studiare per la prima volta la correlazione tra epatite C e le diverse varianti patologiche del deficit di A1AT presenti in Sardegna ed, in particolare, le varianti già descritte dal nostro gruppo di ricerca e definite M-Cagliari (M2) ed M-Oristano (M1). La ricerca immunoistochimica con anticorpi specifici anti-A1AT, per il virus C, B e per la calnexina sarà eseguita in tutte le biopsie epatiche che perverranno nel nostro Istituto mentre la sequenza dei diversi esoni del gene dell'A1AT servirà per identificare le diverse varianti patologiche. L'esame istologico con diverse colorazioni completerà lo studio con le eventuali correlazioni clinico

CORRELAZIONE TRA EPATITE C E DIVERSE VARIANTI PATOLOGICHE DI ALFA-1-ANTITRIPSINA IN SARDEGNA.

L'alfa 1 antitripsina (A1AT) è una glicoproteina della fase acuta che svolge la sua azione di antiproteasi principalmente a livello polmonare dove contrasta l'azione dell'elastasi neutrofila liberata negli alveoli durante una qualsiasi infezione. La proteina é prodotta quasi esclusivamente nel reticolo endoplasmatico degli epatociti da dove poi viene veicolata nell'apparato del Golgi ed infine escreta. Diverse mutazioni del gene dell'A1AT possono portare ad un blocco del transito della proteina dal reticolo all'apparato di Golgi, con un conseguente accumulo intraepatico di A1AT e carenza serica. (1)

Una carenza congenita di questa proteina può perciò essere associata sia a patologie polmonari (enfisema polmonare) che a patologie epatiche (epatite acuta, epatite cronica, cirrosi ed epatocarcinoma). Queste ultime sono di notevole importanza; infatti il deficit di A1AT è la prima causa di trapianti di fegato in età pediatrica. Inoltre, insieme al morbo di Wilson, è la principale causa genetica di epatopatia che può essere risolta soltanto con un trapianto di fegato. (2)

Anche se il processo patologico innescato dalla carenza congenita di A1AT é ben conosciuto, molti dubbi rimangono sull'importanza dei fattori che influenzano l'espressione delle varie mutazioni genetiche che caratterizzano le varianti patologiche. Tra queste la più frequente è la variante Z che viene perciò quasi sempre associata ad un danno epatico. Uno studio fatto in Svezia da Sveger e coll. (3) ha però dimostrato che la variante patologica Z in forma omozigote é presente in 1 su 1600-1800 nati vivi e che solo il 12-15% di questa popolazione ha evidenti sintomi clinici di malattia epatica nelle prime due decadi di vita. Un altro studio (4) condotto su materiale autoptico ha dimostrato che, sempre in Svezia, l'associazione tra carenza di A1AT, cirrosi e cancro è più alta di quanto si potrebbe sospettare dai precedenti dati epidemiologici, suggerendo quindi un possibile coinvolgimento di altre varianti patologiche "rare" e/o di una possibile predisposizione degli eterozigoti M/Z alle malattie epatiche. Questa variabilità

di espressione dipenderebbe dal fatto che la proteina alterata, che si accumula nel reticolo endoplasmatico degli epatociti, viene quasi sempre degradata da un sistema specifico di degradazione di queste glicoproteine identificato come calnexina-ubiquitina-proteosoma. La malattia da accumulo quindi dipenderebbe non solo dalla presenza di una mutazione nel gene dell'A1AT ma soprattutto dal mancato bilanciamento tra produzione e degradazione della proteina alterata. Perciò nonostante questa malattia sia stata considerata come autosomica recessiva, sia gli omozigoti che gli eterozigoti si ammalerebbero nel momento in cui il sistema di degradazione glicoproteico del reticolo fosse inefficiente (5). Per esempio, diversi studi descrivono numerosi casi di eterozigosi M/Z con accumulo di A1AT associata al virus dell'epatite B o C o ad epatiti autoimmuni (6) e con intossicazione alcolica (7). Il fatto che una proteina del capside del virus C utilizzi la calnexina per essere glicosilata, ha suggerito che il virus C sequestrerebbe tutta la calnexina disponibile e perciò In conseguenza, anche la poca proteina alterata prodotta da un solo allele, non potendo essere degradata, potrebbe ugualmente indurre un danno epatico. Al contrario, quando la mutazione è in forma omozigote, tutta la calnexina prodotta sarebbe impegnata nella degradazione dell'A1AT alterata rendendo improbabile un'infezione da virus C. Dati epidemiologici confermano il fatto che in individui M/Z l'infezione da virus C è più frequente del normale mentre non è stato mai descritto un caso di epatite C in omozigoti Z/Z.

In Sardegna l'infezione da virus C è molto frequente e recenti dati indicano che la popolazione sarda è caratterizzata da una alta percentuale di individui con basso dosaggio di A1AT. La nostra regione sarebbe quindi ideale per lo studio di una eventuale correlazione tra epatite C e deficit di A1AT. Studi molecolari tendenti a chiarire l'importanza della carenza di A1AT in Sardegna hanno evidenziato che nella nostra regione la mutazione della variante Z (una sostituzione G-A nel 5°esone) è rara, mentre un altro tipo di mutazione (una delezione di un intera tripletta TTC nel 2° esone) caratteristica delle così dette varianti " M-like" (M-Malton, M-Cagliari, M-Oristano ecc.) è invece abbastanza frequente ed é chiaramente associata a patologie epatiche. (8-9)

Lo scopo di questo progetto sarà perciò quello di studiare per la prima volta la correlazione tra epatite C e le diverse varianti patologiche del deficit di A1AT presenti in Sardegna ed, in particolare, le varianti già descritte dal nostro gruppo di ricerca e definite M-Cagliari (M2)(8) ed M-Oristano (M1)(9). La ricerca immunoistochimica con anticorpi specifici anti-A1AT, per il virus C, B e per la calnexina sarà eseguita in tutte le biopsie epatiche che perverranno nel nostro Istituto mentre la sequenza dei diversi esoni del gene dell'A1AT servirà per identificare le diverse varianti patologiche. L'esame istologico con diverse colorazioni completerà lo studio con le eventuali correlazioni clinico morfologiche.

BIBLIOGRAFIA.

1) Teckman J, Perlmutter. Conceptual advances in the pathogenesis and treatment of childhood metabolic liver disease. Gastroenterology. 1995;108; 1263.

2) Crystal RG. Alpha 1 Antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease: genetic basis and strategies for terapy. J.Clin. Invest. 1990; 95; 1343

3) Sveger T. The natural history of liver disease in Alpha 1 Antitrypsin deficient children. Acta Paediatr. Scand. 1988:77:847

4) Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in Alpha 1 Antitrypsin deficiency. N. Engl. J. Med. 1989; 314; 736.

5) Perlmuter Calnexina-Ubiquitina-proteosoma

6)Carlson J, Eriksson S. Chronic cryptogenic liver disease and malignant hepatoma in intermediate Alpha 1 Antitrypsin deficiency identified by a PiZ-specific monoclonal antibody. Scand. J. Gastroenterol 1985; 20; 835.

7)Faa G. et al. Alcoholic liver disease and alpha 1 antitrypsin inclusion globules in PiM Phenotype. Pathologica 1984; 76; 113.

8)Faa G. et al. Imunohistochemical and genetic characterization of the M-Cagliari Alpha 1 Antitrypsin Molecule. Lab. Invest. 1994; 70; 130.

9) Falchi AM, Coni P, Faa G. Molecular characterization of a new M-Like variant of A1AT deficiency in Sardinia: M-Oristano. XXVII National Congress of the Italian Society of Histochemistry. European Journal of Histochemistry. 41, 35, 1997.

PREVISIONE DI SPESA PER I DUE ANNI DI RICERCA.

Compensi per collaborazioni	£ 120.000.000
Apparecchi e attrezzature inventariabili e gestione laboratori	£ 150.000.000
Spese generali (Cancelleria ed altro materiale non inventariabile)	£ 50.000.000
Spese di viaggio, vitto e alloggio	£ 30.000.000
TOTALE	£ 350.000.000

ELENCO COLLABORATORI.

Prof. Gavino Faa: Professore ordinario di Anatomia Patologica, Dipartimento di Citomorfologia, Università degli Studi di Cagliari.

Dr.ssa Maria Gabriella Mancosu: Medico interno Sez. Anatomia Patologica, Dipartimento di Citomorfologia, Università degli Studi di Cagliari.

Dr. Pierpaolo Coni: Collaboratore tecnico, Dipartimento di Citomorfologia, Università degli Studi di Cagliari.

Dr.ssa Pili Elisabetta: Biologa interna Sez. Anatomia Patologica, Dipartimento di Citomorfologia, Università degli Studi di Cagliari.

Dr. Rossano Ambu: medico dirigente di I° livello, ASL n°8

Dr. Alberto Ravarino: medico dirigente di I° livello, ASL n°7

Dr.ssa Calvia Manola: medico dirigente di I° livello, ASL n°7

Dr.ssa Maura Boi: medico dirigente di I° livello, ASL n°7

Dr. Giorgio Carlo Steri: Direttore Sanitario, ASL n°7