



UNIONE EUROPEA



REPUBBLICA ITALIANA



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA

REGIONE AUTONOMA DELLA
SARDEGNA

ASSESSORADU DE SA PROGRAMMATZIONE, BILANTZU, CRÈDITU E ASSENTU DE SU
TERRITORIU

ASSESSORATO DELLA PROGRAMMAZIONE, BILANCIO, CREDITO E ASSETTO DEL
TERRITORIO

CENTRO REGIONALE DI PROGRAMMAZIONE

**LEGGE REGIONALE 7 AGOSTO 2007, N. 7
PROMOZIONE DELLA RICERCA SCIENTIFICA E
DELL'INNOVAZIONE TECNOLOGICA IN SARDEGNA"**

**MODELLO PER LA PROPOSTA DI TEMATICHE DI RICERCA DI
CARATTERE SPECIFICO E DI STRETTO INTERESSE REGIONALE (TENDER)**

TITOLO DEL TENDER: Lo studio proteomico salivare: strumento innovativo non invasivo per la diagnosi precoce di malattie metaboliche e di predisposizione all'autismo nel neonato nella Regione Sardegna

DESCRIZIONE: Lo sviluppo intrauterino dei neonati, e in particolare dei neonati pretermine, costituisce un problema di notevole rilevanza per ogni Sistema Sanitario. Alterazioni dei normali processi di differenziazione cellulare durante lo sviluppo fetale possono riflettersi in danni neurologici che, se non diagnosticati precocemente, possono causare lesioni organiche irreversibili, che si ripercuotono in interventi sanitari da erogare per tutta la vita del soggetto. E' stato valutato che la spesa media per un soggetto affetto da malattia metabolica congenita non diagnosticata precocemente si aggiri intorno ai 250.000 euro, cifra che può essere in gran parte risparmiata per ogni diagnosi precoce in periodo perinatale.

OBIETTIVI GENERALI

Il nostro progetto ha come obiettivo principale la costituzione di un gruppo di proteomica salivare che, mediante metodiche non invasive basate su un piccolo prelievo di saliva, possa procedere allo studio del profilo proteomico salivare e alla diagnosi precoce di malattia metabolica alla nascita.

OBIETTIVI SPECIFICI: 1. affinare le capacità di diagnosi precoce delle varie malattie metaboliche congenite nel neonato, comparando i profili salivari con altre metodologie diagnostiche; 2. creare una banca dati di profili proteomici salivari nel neonato, che consentano un più diffuso e puntuale utilizzo di questa metodica innovativa e non invasiva nella diagnostica delle malattie in età perinatale; 3. formazione di un gruppo di tecnici di proteomica salivare, al fine di favorirne l'entrata nel mercato del lavoro, non solo limitatamente all'ambito sanitario, ma anche nella proteomica applicata alla certificazione dei prodotti di alta qualità in campo alimentare.

È stato identificato un pannello di 29 malattie. A tutt'oggi non esiste un consenso univoco (nazionale ed internazionale) su quali malattie sia utile (ed eticamente giusto) diagnosticare alla nascita. Queste elencate rappresentano un pannello di malattie che andrà necessariamente rivisto nel tempo, in base a criteri di prevalenza delle stesse in ambito regionale e al miglioramento delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Per le malattie in cui non è possibile una terapia efficace, si eseguirà lo screening neonatale in funzione

diagnostica e di consulenza genetica.

Acidemie Organiche
Propionico acidemia
Metilmalonica acidemia
Isovalerico acidemia
Deficit multiplo della carbossilasi
Deficit di biotinidasi
Deficit di β -chetotiasi
Glutarico acidemia tipo I
3-idrossi-3-metilglutarico aciduria
Piroglutammico aciduria
Aminoacidopatie
Fenilchetonuria e iperfenilalaninemie
Leucinosi
Tirosinemia I e II
Iperglicinemia non chetotica
Citrullinemia
Argininosuccinico aciduria
Deficit di ornitina transcarbamilasi
Argininemia
Omocistinuria
Ipermetioninemie
Difetti della β -ossidazione acidi grassi
Difetto delle acil-deidrogenasi a corta catena
Difetto delle acil-deidrogenasi a media catena
Difetto delle acil-deidrogenasi a catena molto lunga
Difetto multiplo della acil-deidrogenasi (glutarico aciduria II)
Difetto della carnitina palmitoil transferrasi I
Difetto della carnitina palmitoil transferrasi II
Difetto della idrossi-aciltransferrasi a catena lunga
Difetto proteina trifunzionale
Difetto della carnitina acilcarnitina translocasi
Difetto uptake della carnitina

ATTI PROGRAMMATICI E RIFERIMENTI LEGISLATIVI COMUNITARI E NAZIONALI CHE IDENTIFICANO LA TEMATICA TRA LE PRIORITA' IN AMBITO REGIONALE E RELATIVE MOTIVAZIONE CHE SOTTENDONO ALLE PRIORITA' DELLA STESSA.

La prevenzione in ambito sanitario costituisce una priorità nella programmazione della Regione Sardegna. Il Piano di Prevenzione Regionale 2010-2013 ha evidenziato la diagnosi precoce delle malattie metaboliche del neonato come uno degli elementi qualificanti del Piano stesso. La priorità dell'individuazione di metodi non invasivi nel neonato e in particolare i prematuri di peso inferiore ad 1 Kg è assoluta. Infatti in tali soggetti anche un prelievo ematico di piccola entità si configura come una piccola trasfusione che può compromettere la salute di un soggetto in condizioni critiche. La saliva, sotto questo aspetto costituisce una soluzione particolarmente attraente: il prelievo di pochi microlitri di saliva è completamente innocuo, non comporta alcun rischio per il soggetto, e può fornire una miriade di dati fondamentali per una valutazione completa della funzionalità metabolica del neonato.

La delibera della G.R. n. 16/12 del 29.3.2011 (Programma regionale screening neonatale esteso delle malattie metaboliche ereditarie), evidenzia che gli screening neonatali di massa, sono nati in tutta Europa negli anni 60 quando si è evidenziato che la terapia precoce della fenilchetonuria poteva prevenire il ritardo mentale tipico di questa malattia. Obiettivo primario dello screening neonatale, secondo la delibera Regionale su citata è quello di porre la diagnosi precoce (già prima della insorgenza dei sintomi) di patologie per cui la tempestiva presa in carico e l'avvio di adeguato trattamento evita la comparsa di gravi ed irreversibili danni con sequele permanenti e con comprensibili aggravati economici a carico del SSN per il trattamento tardivo. Negli anni 90 lo sviluppo di una nuova tecnologia ha permesso di dosare i metaboliti diagnostici di circa 30 malattie metaboliche ereditarie, utilizzando lo stesso prelievo che viene utilizzato per la diagnosi della fenilchetonuria. Questa tecnologia chiamata spettrometria di massa tandem è ormai diffusa

a livello europeo e in Italia diverse regioni, Liguria, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Puglia, Campania e Sicilia, hanno iniziato dei programmi di screening neonatale esteso utilizzando questa nuova tecnologia. L'attuazione di questi programmi ha evidenziato come l'incidenza globale delle malattie metaboliche ereditarie sia superiore a quelle precedentemente ipotizzata, facendo immaginare come molti neonati sfuggano alla diagnosi e dunque ad una adeguata terapia. I dati recenti derivanti dallo screening neonatale esteso indicano l'incidenza di un caso su 2000 nati. Sulla base di questi dati si può ipotizzare in Sardegna la nascita di 7-8 neonati all'anno affetti da queste patologie ereditarie. È prevedibile che in Sardegna, vista l'alta prevalenza di malattie genetiche, l'incidenza di queste malattie possa essere superiore a quella nazionale.

STATO DELL'ARTE

Nostri recenti studi proteomici preliminari effettuati sulla saliva di neonati pretermine hanno consentito di caratterizzare la presenza di elevate concentrazioni di 40 proteine e peptidi assenti nella saliva degli adulti (M. Castagnola, G. Faa, I. Messina et al. Mol Cell Proteomics 2011 M110.003467)(Iavarone F, Faa G., Messina I., Castagnola M., et al., J Proteome Res 2013, 12, 917-926). Tutte queste proteine tipiche dell'età perinatale, diminuiscono la loro concentrazione nella vita postnatale e, in condizioni normali, vengono progressivamente sostituite dalle proteine salivari tipiche dell'adulto. In soggetti affetti da disordini dello stato autistico i bassi livelli di fosforilazione delle proteine fetali permangono anche dopo la nascita (M. Castagnola et al. J Proteome Res 2008, 7, 5327-5332).

In Sardegna lo screening neonatale della fenilchetonuria viene eseguito per tutti i nuovi nati presso il Presidio Microcitemico della Azienda Sanitaria 8 di Cagliari, dalla U.O. Malattie del metabolismo e screening neonatale, Il Clinica Pediatrica, che riceve i prelievi dei neonati eseguiti al momento della dimissione da tutti i Centri Nascita della regione. Questa U.O. oltre ad eseguire la diagnostica della fenilchetonuria (esame di primo livello) esegue la diagnostica di secondo livello di tutte le malattie metaboliche ereditarie. Come noto gli esami di screening non forniscono una diagnosi definitiva, ma permettono una diagnosi di probabilità e di conseguenza nel soggetto positivo è necessario il ricorso a procedure diagnostiche aggiuntive (esami II livello) per confermare od escludere la diagnosi con metodiche più "raffinate" che prevedono l'utilizzo di un analizzatore di aminoacidi e uno spettrometro di massa con metodiche analitiche dedicate a quest'ambito diagnostico.

IMPATTO SUL TERRITORIO E RISULTATI ATTESI NEL BREVE PERIODO:

1. Creazione di un gruppo di proteomica salivare che metta le sue capacità diagnostiche a disposizione del Sistema Sanitario Regionale;
2. Affinare le capacità di diagnosi precoce di malattie metaboliche del neonato;
3. Creazione di una banca dati di profili proteomici salivari del neonato;
4. Campagna di informazione dei ginecologi e dei pediatri operanti nel Sistema Sanitario Regionale sulle potenzialità diagnostiche della nuova metodica;
5. Esecuzione entro il primo anno del profilo proteomico salivare di 300 neonati con particolare attenzione ai prematuri ed ai soggetti dismorfici.

MODALITA' DI SVOLGIMENTO DELLA RICERCA

Il nostro progetto si propone nell'arco del primo anno di attività di acquisire uno spettrometro di massa HPLC-MS, di formare un operatore addetto e di procedere all'analisi di profilo proteomico salivare di 300 neonati ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico di Monserrato. Una campagna di comunicazione informerà i neonatologi di tutta la Regione affinché possano avvalersi del nuovo servizio innovativo diagnostico messo a disposizione dei neonati Sardi dalla Regione Sardegna.

LOCALIZZAZIONE SUL TERRITORIO DELLA SARDEGNA

Il Centro di Diagnostica sarà localizzato presso L'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari nel Reparto di Anatomia Patologica e Patologia Molecolare del PO San Giovanni di Dio.

SCADENZE E TEMPISTICHE DA RISPETTARE

Acquisizione dello spettrometro di massa entro 4 mesi dal finanziamento del progetto.

Formazione del personale addetto alle analisi di proteomiche entro 4 mesi dal finanziamento del progetto. Il personale selezionato con apposito concorso verrà inviato per la formazione presso il Centro Internazionale di Proteomica Salivare dell'Università Cattolica del Sacro Cuore in Roma.

Messa a punto della strumentazione entro due mesi dal suo collaudo.

Inizio acquisizione di campioni salivari in neonati, fin dai primi mesi.

Esecuzione di 300 profili proteomici salivari in neonati, negli ultimi 6 mesi del primo anno di attività del nuovo Centro di Diagnostica Proteomica Salivare della Regione Sardegna.

