

Sulla retta via di Copenaghen

Dr. Luciano Corda
Dirigente Medico Prima Divisione di Medicina Interna,
Spedali Civili- Brescia

Nei primissimi giorni dello scorso giugno si è svolto nella capitale danese il quarto Convegno dell'Alfa1 (Alpha1-antitrypsin International Registry) che non è solo un registro internazionale che raccoglie i dati di pazienti con deficit provenienti da svariate nazioni europee e da alcune parti degli USA, ma anche una sorta di club allargato a vari ricercatori internazionali che si occupano del deficit pur provenendo da aeree di ricerca differente (pneumologi, ma anche epidemiologi, epatologi, biochimici, radiologi, internisti, etc). Ogni due anni ci si riunisce e si fa il punto sull'arruolamento dei pazienti, sulla disponibilità della terapia, sulle novità e le tendenze della ricerca nel settore. L'estensore e la Drssa Enrica Bertella hanno avuto l'onore di rappresentare l'Associazione (che ringraziano) unendosi al gruppo italiano di medici che si occupano, come loro, del problema. Mancava il mitico Bruno Balbi, ma per la nostra nazione c'era Maurizio Luisetti da Pavia (il nostro "Dean"), la Drssa Ilaria Ferrarotti anch'essa da Pavia, Luigi Varesio, biologo impegnato a Genova e una giovane ricercatrice in forza in un laboratorio olandese. Luisetti relatore (argomento: il significato della desmosina, prodotto di degradazione dell'elastina proveniente dai polmoni) e moderatore della sessione di genetica, Ferrarotti relatrice (argomento: lo screening in Italia), Varesio relatore (argomento: l'espressione genetica dei ratti esposti al fumo di sigaretta), Corda e Bertella presentatori di poster (argomento: la diagnosi mirata del deficit).

Della parte scientifica è meritevole ricordare una relazione di James Stoller del Registro Americano sui costi dello screening e sulle sue giustificazioni economiche: gli americani sono sempre piuttosto tirchi, ma interessante è stato il dato che gli screening sono utili se in grado di identificare una popolazione con più del 2,5% di affetti da deficit. Stimolante un approfondimento da parte degli spagnoli sulla terapia mirata e personalizzata (in fatto di tempi e di dosi), partendo dai livelli di Alfa1-antitripsina circolanti: il tutto in un ottica di maggiore comfort del paziente, che potrebbe ricevere la famosa endovenosa anche ogni 10 giorni e a dosi ridotte se il suo fabbisogno ne richiede meno dei 60 mg per chilogrammo di peso

corporeo, con ovvi riflessi di risparmio di risorse. La sessione biochimica ha messo a punto il ruolo fondamentale che potrebbero svolgere i polimeri di Alfa1-antitripsina e i suoi prodotti di degradazione.

A Copenaghen ha debuttato ufficialmente la Talecris, la nuova Ditta produttrice della Prolastina, ma le facce dei dirigenti tedeschi e americani non restano le stesse della Bayer, e questo è, per il momento, motivo di conforto. Abbiamo incontrato anche il mitico John Walsh ("How is Nuccia? Everything it's OK? How is working your wonderful screening? Do you like 5.000 US Dollars (\$\$\$\$!!) as a support for your screening?") a dire il vero un po' "fuso" dal fuso orario. Per la prima volta compariva all'Alfa1 l'Alleanza Europea e il suo mellifluo presidente Larry Warren tutto profeso alla ricerca di fondi ("We need money..."), che comunque ha anche distribuito in tutti i banchi dei convenuti un riassunto degli obiettivi del sodalizio europeo. Molti in coro perfetto ci chiedevano: "Where is Nuccia?" La Bertella e il Corda si guardavano e si chiedevano: "eh già, chissà dov'è e cosa sta combinando..."

Due bellissime giornate passate in compagnia di chi del deficit "ne ha fatto ragione di vita professionale" (citazione dal Dr Bruno Balbi, comunicazione personale, Gussago, davanti al giornale del Richiedei, ottobre 2003) in una città popolata da una bella razza scandinava, in realtà un po' altera e lievemente prevenuta nei confronti degli italiani terroreni. Il confronto scientifico e organizzativo, però, più che di sentirsi dei terroreni ci ha permesso di rinfrancarci. Il gruppo italiano era compatto, tra i più numerosi e pieno di proposte scientifiche e organizzative. Gli stimoli provenienti dalle relazioni hanno permesso di considerare che molte ricerche siano praticabili anche nella nostra nazione. L'Italia può svolgere un ruolo fondamentale in questa comunità. Il club dovrà comunque dimostrare di essere aperto anche ai contributi esterni e in grado di rinnovarsi e non restare chiuso in sé stesso.

Insomma, la sensazione finale è che la via tracciata dall'Associazione e dai medici italiani che si occupano del deficit sia nella medesima - e giusta - direzione tracciata a Copenaghen.

ALFABELLO
LA VOCE DELL'ASSOCIAZIONE... LA VOSTRA VOCE

Numero tre - luglio 2005

Foglio informativo dell'Associazione Alfa1-AT ONLUS - redatto, stampato e distribuito in proprio

Carissimi,
questo nuovo numero di *alfabello* esce a più di sei mesi dal precedente. A cosa è dovuto un intervallo di tempo così lungo? Principalmente all'impegno per il progetto di screening, cui abbiamo fatto cenno nel precedente numero e del quale parleremo più diffusamente nel prossimo: nel mese di aprile, nel Comune di Pezzaze (BS), più di ottocento (sì, avete letto bene, 800) cittadini si sono volontariamente sottoposti ad un prelievo del sangue per le analisi di laboratorio, che al momento sono ancora in corso, data la complessità della metodologia diagnostica di tipo genetico-molecolare, cui è dedicato un articolo nelle pagine seguenti. Ospitiamo inoltre la testimonianza di un nostro socio, che ringraziamo di cuore, ed un

resoconto del convegno AIR tenutosi nei primi giorni di giugno a Copenaghen.

La Redazione

IN BREVE

28.5.2005 - Giornata Nazionale del Respiro: nell'Oratorio di Zano sono state eseguite oltre 100 spirometrie gratuite e altrettante valutazioni: si ringraziano tutti coloro che hanno collaborato.
18.6.2005 - In occasione della giornata dell'AVIS, la sezione di Pezzaze (BS) ha organizzato una commedia il cui incasso è stato interamente devoluto alla nostra Associazione: il nostro sentito ringraziamento a tutti coloro che hanno aderito all'iniziativa ed alla compagnia teatrale "Chei de la pesa".

Al di là di ciò che facciamo

Testimonianza di Claudio Mirolo

Difficile spiegare a chi non l'ha mai provato cosa significa non poter fare qualcosa per mancanza di fiato; sentirsi in forza e pieno di voglia di fare e sentirsi "bloccato", come un motore potente che di colpo si trova ingolfato e non riesce ad esprimere tutta la sua potenza, quasi incredulo di non sentire il solito ruggito accompagnato poi da una "sgommata".

Io, poi, ero abituato a pensare a me come al "Rude Uomo Dei Boschi"; fin da quando, ventenne, me ne sono andato a vivere in campagna, lasciando la città; fin da quando mi sono costruito tutto solo la mia casa, la stalla, i recinti. Fin da quando facevo il boscaiolo, fin da quando... ma più di ogni cosa mi manca il girovagare per i miei boschi di montagna, con una scusa qualsiasi, la pecora persa o i recinti da controllare o i funghi che stanno spuntando. In seguito mi sono comprato il cavallo, ma non è la stessa cosa... altro è sentire sotto lo scarpone la possanza della roccia o la cedevolezza del muschio o il viscido umidore di una fonte che si apre il cammino nel prato incolto...

Ma dire questo è fin troppo facile. Altro è parlare della paura che ti prende quando "l'aria non basta", quando ad ogni respiro quello che ti entra dentro è troppo poco e al respiro

seguito ne entra ancora meno... Il panico che ti prende e che ancor più ti blocca il respiro, e dello sforzo di autocontrollo per fermare il tutto e lasciare che piano piano le tue cellule si cibino del poco ossigeno e poi il respiro torni normale.... E poi, inevitabile, la paura del fare per evitare la paura da mancanza di fiato. È un circolo vizioso che si alimenta da solo, un serpente che si nutre della sua coda.

Il problema è che siamo più propensi, come umanità, intendo, a vedere i contrasti, il bianco e il nero, il bene e il male, ci sfuggono le sfumature e non prendiamo neanche in considerazione che possa esistere qualcosa di diverso da ciò che crediamo. Una volta ho letto una poesia che, ad un certo punto, diceva: "CHIESI A DIO DI TUTTO, PER POTER GODERE LA VITA, ED EGLI MI DIEDE LA VITA PER POTER GODERE DI TUTTO".

Ho provato a ribaltare il modo di vedere la mia vita e mi sono reso conto che, osservata da una prospettiva un po' più ampia, la mia malattia poteva essere un invito estremo fatto dal mio corpo per dire alla mia anima: "Fermati. Goditi quello che hai fatto e quello che ti circonda. Rallentando il passo si vedono cose diverse e possono essere più interessanti!"

I contributi versati a favore dell'Associazione Nazionale Alfa1-AT ONLUS sono deducibili dalla dichiarazione dei redditi. Le persone fisiche possono detrarre dall'imposta lorda (Mod. 730 o Mod. Unico Persone Fisiche) il 19% dell'importo donato a favore delle ONLUS fino ad un massimo di 2.065,83 Euro, ai sensi dell'art. 13-bis, lettera i-bis del Testo Unico Imposte sui Redditi D.P.R. n. 917/86. Per le imprese il beneficio fiscale detraibile, ai sensi dell'art. 65, del Testo Unico Imposte sui Redditi D.P.R. n. 917/86, è pari ad un importo non superiore a 2.065,83 Euro o, se superiore, al 2% del reddito di impresa dichiarato. Per ottenere le agevolazioni fiscali è necessario conservare tutte le ricevute dei bonifici effettuati, unici documenti giustificativi per la deduzione in dichiarazione.

Associazione Nazionale Alfa1-AT - ONLUS di diritto
Sede Legale: Via Galilei, 24 - 25068 Sarezzo (BS) Sede Operativa: Via Puccini, 25/A 25068 Sarezzo (BS)
tel. 335 7867955/57 - 335 7599026 - fax 030 8907455
C/C postale 30986210 - C/C bancario n. 10001 - Banco di Brescia - ABI 3500 - CAB 55220
e-mail: info@alfa1at.org - sito internet <http://www.alfa1at.org>

Ci ho messo anni per imparare a muovermi con calma, a capire quando dovevo fermarmi prima di andare in disnea, ad "accettare" di essere un motore imballato.
 Ci ho messo del tempo per accettare che io ero al di là di ciò che facevo.

Ciao Nuccia.

Sono arrivato alla terza flebo di Proelastina. Ho aspettato di farvi sapere qualcosa che scemasse l'effetto entusiasmo che, inaspettato, mi si è

"fiondato" addosso subito dopo la prima somministrazione. Credimi che non esagero dicendo che ho cambiato vita. Stuffo, certo, come prima. Ma l'aria entra libera e felice. I polmoni e tutto il petto, li sento morbidi, elastici... che piacere!! psicologicamente, credimi, mi sento meno "malato", meno "handicappato". Come puoi capire l'entusiasmo non è che sia sceso di molto dopo 3 settimane.

Un abbraccio con affetto da tutto il Casone

Genotipo e deficit di Alfa-1-Antitripsina

Un anno di attività per l'Associazione Nazionale Alfa1-AT

Dr.ssa Daniela Medicina
 Laboratorio di Biologia Molecolare del 1° Servizio
 di Anatomia Patologica, Spedali Civili- Brescia

Il deficit di Alfa-1-Antitripsina (A1AT) è una malattia ereditaria che porta a una riduzione nel sangue della corrispondente glicoproteina. Come per qualsiasi altro gene, un individuo possiede due copie (alleli) del gene dell'A1AT e ne eredita uno dalla madre ed uno dal padre. La trasmissione del gene segue le regole mendeliane. Il fenotipo (cioè il tipo di proteina prodotta dal gene) è

determinato dall'espressione codominante dei due alleli ereditati dai genitori, che funzionano in maniera indipendente uno dall'altro. Nell'individuo eterozigote, un allele dei due ereditati dai genitori è mutato, nell'omozigote entrambi sono alterati.

Le probabilità di trasmissione degli alleli normali e mutati sono esemplificate nella tabella che segue:

Padre	MM	MZ	ZZ	SZ
Madre				
MM	100% MM	75% MM 25% MZ	100% MZ	50% MS 50% MZ
MZ	50% MM 50% MZ	50% MZ 25% MM 25% ZZ	50% MZ 50% ZZ	25% MS 25% MZ 25% SZ 25% ZZ
ZZ	100% MZ	50% MZ 50% ZZ	100% ZZ	50% SZ 50% ZZ
SZ	50% MS 50% MZ	25% MS 25% MZ 25% SZ 25% ZZ	50% SZ 50% ZZ	50% SZ 25% SS 25% ZZ

Legenda:

MM: i due alleli sono normali

Eterozigote MZ: uno dei due alleli è mutato

Omozigote ZZ: entrambi gli alleli presentano la stessa mutazione

Doppio eterozigote SZ: entrambi gli alleli presentano una mutazione diversa

Il gene dell'A1AT, definito anche Pi (Inibitore di Proteasi), si trova sul cromosoma 14 ed è costituito da una sequenza precisa di nucleotidi che rappresentano l'informazione per la trascrizione e la traduzione di una proteina con funzione di enzima. Questa glicoproteina è costituita da 394 aminoacidi, è sintetizzata prevalentemente dal fegato (e in minima parte dai macrofagi alveolari e altri tipi di cellule) e fa parte di un gruppo di enzimi che intervengono nella "fase acuta", come inibitori sierici di enzimi proteolitici (elastasi

neutrofila, tripsina, trombina, ecc.). Essa protegge quindi il nostro organismo nel corso di processi infiammatori, evitando che questi determinino un danno dei tessuti sproporzionatamente elevato. Dei 394 aminoacidi che compongono la molecola di A1AT, ognuno è codificato da 3 nucleotidi sul DNA (tripletta genetica). È sufficiente il cambiamento di un solo nucleotide per provocare il cambiamento di un aminoacido, modificare la struttura della proteina e alterare quindi la sua funzione.

Tra le varianti genetiche di A1AT si annoverano,

oltre agli alleli normali, alleli patologici associati a bassi livelli sierici di proteina funzionalmente normale, e alleli disfunzionali nei quali la proteina non funziona correttamente; vi sono poi gli alleli "null", dove le alterazioni sono così gravi a livello del DNA che la proteina è praticamente assente nel siero. Infine, alcune mutazioni (definite polimorfismi), pur comportando variazioni della sequenza del DNA, non determinano la modifica strutturale della proteina, e pertanto funziona in maniera normale.

Le mutazioni S e Z rappresentano le più frequenti mutazioni patologiche causa di deficit di A1AT. Entrambe sono mutazioni puntiformi che comportano il cambiamento di un aminoacido a livello della proteina; l'amminoacido, e la sua posizione sulla proteina, è diverso nelle forme S e Z. Quindi entrambe le proteine sono modificate, ma non allo stesso modo, e si comportano in maniera diversa.

Nella mutazione Z l'amminoacido nella posizione 342 invece di essere acido glutammico è lisina. La proteina così modificata non viene riconosciuta dai complessi meccanismi che portano alla sua secrezione dall'epatocita al sangue e si accumula nel fegato, portando nel tempo allo sviluppo di epatopatia.

Nella mutazione S in posizione 364 l'acido glutammico è sostituito con una valina. In questo caso, la proteina anomala non può essere secreta, ma viene riconosciuta dai sistemi di controllo della cellula e degradata all'interno dell'epatocita, per cui non si accumula e non compromette le funzioni del fegato. Sia la forma S che specialmente la forma Z comportano livelli di proteina nel sangue più bassi rispetto al normale. La riduzione dei livelli sierici di A1AT porta a patologia a livello polmonare.

La gravità del quadro clinico in un paziente portatore di deficit di A1AT è molto variabile e i meccanismi responsabili di tale variabilità sono ancora in parte sconosciuti. L'interazione genotipo/fenotipo/ambiente determina in un individuo portatore di deficit un quadro clinico che può variare da asintomatico a forme più o meno gravi (Figura 1). Spesso il portatore eterozigote di una mutazione che causa il deficit non presenta sintomi e la mutazione si evidenzia come riscontro occasionale o negli studi familiari.

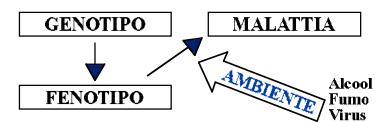


Figura 1. Nel difetto di A1AT lo sviluppo e la gravità della malattia dipendono dalla interazione fra genotipo (tipo di alterazione genetica), fenotipo (tipo di proteina anomala prodotta) e ambiente (fattori aggravanti o scatenanti).

In Italia fino a pochi anni fa il deficit di A1AT era pressoché sconosciuto. Attualmente, anche grazie al contributo della Unità Operativa Bresciana, tale malattia rientra nel gruppo di patologie rare per le quali il Ministero ha emanato nel luglio 2001 un decreto che ne riconosce la valenza sociale, oltre che scientifica, proponendo incentivi per il rilevamento e la cura a livello nazionale. La maggior parte dei pazienti si

trova nelle regioni del Nord Italia, in particolare in Lombardia. Presso gli Spedali Civili di Brescia esiste un Centro di Riferimento in cui cooperano diverse entità: l'ambulatorio clinico presso la Divisione di Medicina, il Laboratorio di Analisi, per la valutazione nefelometrica della proteina circolante, e il Laboratorio di Anatomia Patologica, che si occupa dello studio delle biopsie epatiche e della analisi genetica. Tutti collaborano attivamente fra loro, coordinati e sostenuti dalla Associazione Nazionale Alfa1-AT, sotto la cui spinta infaticabile è stato recentemente organizzato e realizzato uno screening di popolazione per lo studio del deficit in un'area del territorio bresciano della Val Trompia. Lo screening è iniziato nel mese di maggio 2005 e fino ad oggi sono stati effettuati prelievi di sangue da più di 800 abitanti, sui quali verranno dosati la proteina, le transaminasi, ed effettuata l'analisi del DNA per le mutazioni S e Z.

Il laboratorio di Biologia Molecolare del 1° Servizio di Anatomia Patologica già da molto tempo studia casi con sospetto deficit, provenienti da diverse parti d'Italia. Negli ultimi 8 anni sono stati studiati circa 1000 pazienti e sono state identificate, oltre alle varianti più comuni S e Z in forma omo- o eterozigote, anche numerose varianti rare, alcune delle quali non ancora riportate dalla letteratura scientifica. Nella diagnosi genetica del deficit di A1AT viene utilizzato come procedura base la "PCR mutagenica", un metodo relativamente semplice che permette di identificare sia il genotipo normale che l'eterozigote o l'omozigote per entrambe le mutazioni più comuni Z e S. Nel sospetto di mutazioni rare o per la ricerca di nuove mutazioni, si ricorre alla analisi di sequenza dell'intero gene.

La diagnostica genetica-molecolare sul DNA è senz'altro più efficace e precisa rispetto alla indagine del fenotipo della proteina, l'unica utilizzabile fino ad alcuni anni fa e che classifica le varianti sulla base di una diversa migrazione elettroforetica. L'informazione che si offre al paziente e al Clinico che lo segue è fondamentale, in quanto permette di monitorare e prevenire patologie correlate al deficit ed eventualmente interagire con supporto terapeutico (anche se questo è ancora per certi aspetti in fase di sperimentazione).

La diagnostica molecolare del difetto di A1AT ha avuto un'interruzione nell'anno 2003 per problemi gestionali, organizzativi ed economici. Nell'anno 2004 è stata ripresa grazie al fondamentale contributo dell'Associazione (che ha messo anche a disposizione una borsa di studio per un tecnico di laboratorio) e alla sensibilità della Amministrazione degli Spedali Civili di Brescia. Nell'anno 2004 sono stati studiati 220 casi e i risultati sono riportati nel grafico seguente (Figura 2):

normali	49%
eterozigoti Z	33%
eterozigoti S	9%
omozigoti ZZ	5%
omozigoti SS	1%
eterozigoti SZ	3%
eterozigoti Mmalton	1%

Figura 2. Risultati della analisi genotipica per il difetto di A1AT presso il Laboratorio di Biologia Molecolare del 1° Servizio di Anatomia Patologica degli Spedali Civili di Brescia