

Progetti innovativi per le malattie rare

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DA DELEZIONE DEL CROMOSOMA 22q11.2: CORRELAZIONE GENOTIPO-FENOTIPO

Peroni D, Legitimo A°, Valetto A^., Bertini V.^, Cappelli S.*, D'Elcios S.*, Consolini R*.*

Immunologia, UO Pediatria, Laboratorio di Immunologia°, U.O. Pediatria, SOD Citogenetica^: Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa*

Abstract

La Sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2 è un disordine multisistemico malformativo congenito con una prevalenza di 1/4000 nati vivi e rappresenta il più frequente disordine cromosomico causato da una microdelezione. Si caratterizza per una estrema eterogeneità clinica; si descrivono quattro fenotipo sulla base della prevalenza dei segni clinici: dismorfico, immunologico, cardiaco, neurocomportamentale. Sono stati tuttavia descritti con minore frequenza disordini genito-urinarie gastrointestinali.

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana garantisce ai pazienti affetti da Sindrome del cromosoma 22q11.2 un approccio diagnostico e assistenziale di eccellenza. La sezione di Immunologia della Unità Operativa di Pediatria rappresenta il centro coordinatore delle molte competenze specialistiche coinvolte: SOD di citogenetica, Laboratorio di Immunologia dell'Unità Operativa di Pediatria, Percorso labiopalatoschisi, Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Audiologia e Foniatria. Esso opera nel contesto della Associazione Italiana di Immunologia e Ematologia Pediatrica (AIEOP) e della Associazione Italiana Immunodeficienze Primitive (IPINET) con lo scopo di contribuire alla continua e progressive ottimizzazione di protocolli diagnostico-assistenziali. Le connessioni con l'Associazione genitori per la sindrome da delezione del cromosoma 22 (Aidel22) favoriscono un supporto alle famiglie coinvolte, nell'obiettivo di raggiungimento di una "salute globale".

L'approccio classico utilizzato per caratterizzare la variabilità fenotipica nella sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2 studia l'effetto delle due più comuni delezioni (1.5Mb e 3 Mb). Studi recenti hanno messo in luce una maggior variabilità nei tratti deleti rispetto a quanto osservato in precedenza, suggerendo che una più precisa mappatura può chiarire le differenze fenotipiche tra pazienti con microdelezioni apparentemente simili.

Nonostante il difetto immunologico conosciuto di questa sindrome consista in una difettosa produzione delle cellule T, le aberrazioni immunologiche sono molto più complesse. Lo spettro della deficienza immune è estremamente variabile ed è possibile riscontrare soggetti con una normale funzione immune e soggetti con immunodeficienza severa combinata (T-negativa). Lo studio dei parametri dell'immunità cellulo-mediata non si è rivelato esaustivo e non ha permesso di costruire protocolli idonei all'identificazione del deficit immune e del conseguente potenziale rischio infettivo/autoimmune del paziente.

E' in corso un progetto di ricerca con i seguenti obiettivi: caratterizzazione clinica, immunologica, metabolica, neuropsichiatrica dei pazienti affetti da delezione del 22q11.2, fine caratterizzazione citogenetica della regione cromosomica 22q11.2. Sulla base di questi risultati la popolazione sarà stratificata in gruppi fenotipicamente omogenei, sulla base del quadro clinico, fenotipo immunologico esteso (linea T, B e cellule dendritiche) e profilo autoimmune, metabolismo fosfo-calcico. Lo studio si propone ulteriormente di effettuare la correlazione tra genotipo e fenotipo in funzione delle dimensioni della microdelezione e della presenza di rari riarrangiamenti genomici, detti copy number variants (CNV).

L'applicazione di tecniche avanzate di genetica molecolare (CGH array) consentirà di ottenere una fine mappatura della regione cromosomica e di correlare specifici pattern fenotipici a determinate caratteristiche citogenetiche della regione 22q11.2. L'analisi dei familiari potrà chiarire l'ereditarietà o l'insorgenza de-novo delle anomalie citogenetiche ed aiutare nella comprensione dei meccanismi alla loro origine.

Il progetto prevede l'utilizzo di pannelli immunologici estesi, mediante citometria a flusso multiparametrica. Della linea T saranno investigate le cellule naive, memoria ,recenti emigranti timici, cellule T helper follicolari, cellule T regolatorie (Treg) e della linea B le tappe di maturazione. Le cellule dendritiche (DC) svolgono un ruolo cruciale nella comunicazione tra immunità innata e adattativa e sono coinvolte in molte patologie immunomediate. Lo studio del numero e funzione dei due principali subset di DC circolanti, mieloidi e plasmacitoidi, nella 22q11DS non ha riscontro in letteratura.

La stratificazione dei pazienti potrebbe consentire di individuare soggetti suscettibili di sviluppare morbilità o patologia autoimmune e pertanto l'adozione di provvedimenti individuali di profilassi e terapia.