



Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Diagnosi e Cura delle Malattie Rare del Metabolismo (CERMMET).

DL 29 aprile 2011, 10 agosto 2012, 19 aprile 2013 .



www.unipa.it/cermmet.sicilia.

Il "Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione, la Diagnosi e la Cura delle Malattie Rare del Metabolismo" è istituito dalla Regione Sicilia con Decreto del 29 aprile 2011 rivisto nel Decreto del 10 agosto 2012 e nel Decreto del 19 aprile 2013 . Il Centro ha una utenza rappresentata da pazienti ambulatoriali portatori di malattie rare del metabolismo che hanno una prevalenza uguale o inferiore a 1 caso su 2.000 abitanti . Le malattie genetiche del metabolismo sono severamente invalidanti e se non diagnosticate e trattate precocemente, sono gravate da una alta mortalità o disabilità.

Nell' ambito delle attività del Centro si svolge anche un servizio dedicato alla identificazione, diagnosi e cura di pazienti ad alto rischio di malattie cardio e cerebrovascolari e cioè coloro che sono portatori di più fattori di rischio (Sindrome metabolica, Diabete Mellito) o che hanno subito un evento cardiovascolare (infarto del miocardio, angina, arteriopatia periferica, aterosclerosi carotidea). Lo scopo di tale attività è di intervenire in modo efficace sui fattori di rischio al fine di prevenire gli eventi cardiovascolari e quindi ridurre i costi sanitari derivanti da future ospedalizzazioni.

L'attività si esplica attraverso diversi moduli dell'Azienda Policlinico e dell'Università di Palermo ,
che si integrano nell'offrire un servizio altamente specializzato.

Sommario

Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Diagnosi e Cura delle Malattie Rare del Metabolismo (CERMMET).....	1
Strutture:.....	5
STRUTTURE A.U.O.P	5
Ambulatori:.....	5
Degenza	5
Laboratori di Diagnostica	5
STRUTTURE UNIVERSITA' DEGLI STUDI	5
Laboratori di Ricerca:	5
Dottorato di Ricerca:	5
Personale afferente.....	6
Medici:.....	6
Biologi/Biotecnologi:.....	6
Personale Tecnico.....	6
Segreteria:	6
Prescrizioni, Presidi e Terapie:.....	7
Certificazione di Diagnosi di Malattia rara ed Esenzione per malattia rara.	7
Prescrivibilità dei Farmaci	7
Trattamento enzimatico sostitutivo.....	7
Diagnostica di Laboratorio delle Malattie Rare del Metabolismo.....	8
Riassunto delle prestazioni erogate dal CERMMET negli ultimi anni :.....	10
Sperimentazione Clinica:.....	11
Collaborazioni:	13
Attività Scientifica:	15

Pubblicazioni:	15
Risultati scientifici più rilevanti:	15

Strutture:



STRUTTURE A.U.O.P

Ambulatori:

- Dislipidemie Genetiche (**Dott. Davide Noto**, Dott Angelo B Cefalù)
- Ipercolesterolemie Familiari (**Dott Angelo B Cefalù**, Dott Davide Noto)
- Medicina Interna e Malattie del Metabolismo Lipidico (**Prof Carlo M Barbagallo**, Dott A Falletta)
- Sindrome Metabolica e Diabetologia (**Dott. Antonina Ganci**)
- Nucleo valutazione malattie rare (**tutto il personale medico**)

Degenza:

- U.O.S. di Medicina Interna e Malattie Metaboliche (26.09), 9 posti letto (**Prof Maurizio Averna**)
- Day Hospital di Medicina Interna e Malattie Metaboliche (26.09), 2 posti (**Prof Maurizio Averna**)

Laboratori di Diagnostica:

- U.O.S. di Biologia Molecolare Diagnostica - Cladibior (**Prof. Maurizio Averna**)



STRUTTURE UNIVERSITA' DEGLI STUDI

Laboratori di Ricerca:

- Laboratorio di Biochimica e Biologia Cellulare (**Dott. Davide Noto**)
- Laboratorio di Biologia e Genetica Molecolare (**Dott Angelo B Cefalù**)

Dottorato di Ricerca:

- Fisiopatologia dei Lipidi e delle Lipoproteine: attivo fino al 2013 (Coordinatore **Prof Maurizio Averna**) e successivamente confluito nel Corso di dottorato di ricerca in Medicina Molecolare

Personale afferente

Medici:

NOME	RUOLO	TELEFONO
Maurizio R Averna	Professore Ordinario	0916552993
Carlo M Barbagallo	Professore Associato	0916552891
Davide Noto	Dirigente Medico	0916552843
Angelo B Cefalù	Ricercatore	0916552842
Antonina Ganci	Dirigente Medico	0916552857
Angelo Falletta	Dirigente Medico	0916552982
Donata Panno	Assistente in formazione	0916552884
Antonella Giammanco	Assistente in formazione	0916552884

Biologi/Biotecnologi:

NOME	RUOLO	TELEFONO
Francesca Fayer	Biologa Senior (Borsista)	0916552861
Vincenza Valenti	Biologa Senior (Assegnista)	0916552972
Rossella Spina	Assegnista di Ricerca	0916552972
Ida Altieri	Dottore di Ricerca	0916552861
Gabriella Misiano	Ricercatrice confermata	0916552861
Ornella Palesano	Dottoranda di Ricerca	0916552861

Personale Tecnico

NOME	RUOLO	TELEFONO
Francesco Sanfilippo	Dirigente Tecnico	0916552861

Segreteria:

NOME	RUOLO	TELEFONO
Giuseppina Agnello	Segreteria Amministrativa Servizi Ambulatoriali	0916552892

Prescrizioni, Presidi e Terapie:

Certificazione di Diagnosi di Malattia rara ed Esenzione per malattia rara.

Per le Patologie incluse nell'elenco delle Malattie Rare del DM 279/2001 è possibile ottenere una Certificazione di Diagnosi di Malattia Rara. Questa certificazione consente di accedere ai servizi di Prevenzione Diagnosi e Cura previsti dal Servizio Sanitario Nazionale utile ai fini dell'Esenzione Ticket. La Certificazione può essere redatta soltanto dagli Operatori Sanitari afferenti alle Strutture identificate nel Network Siciliano delle Malattie Rare.

Prescrivibilità dei Farmaci

il paziente previo ottenimento del piano terapeutico, che deve essere redatto dal Medico Specialista del Centro di Riferimento per la propria Malattia, potrà ottenere il rimborso per tutti i farmaci previsti dalla normativa vigente, e cioè tutti i farmaci, indipendentemente dalla classe AIFA, che siano previsti per la cura della patologia o per la prevenzione delle complicanze. Tra questi farmaci sono compresi quelli previsti dalla legge 648/96.

Trattamento enzimatico sostitutivo

Attualmente il CERMMET fornisce ai pazienti con diagnosi accertata di malattia rara da deficit enzimatico il trattamento enzimatico sostitutivo laddove esso sia disponibile. Attualmente sono in cura presso il nostro Centro tre malati affetti da malattia di Gaucher in trattamento bimestrale con terapia sostitutiva.

Diagnostica di Laboratorio delle Malattie Rare del Metabolismo

Il laboratorio di diagnostica biochimica e molecolare è parte del laboratorio centralizzato aziendale **CLADIBIOR (U.O. 82.00)**. Il laboratorio supporta la diagnosi delle seguenti patologie:

Dove indicato con asterisco, la diagnostica è realizzata in collaborazione del laboratorio del Controllo Qualità Laboratori e Rischio Chimico(CQRC, Responsabile Dott. F. Di Gaudio)

Ipercolesterolemia Familiare Dominante omozigote (ADH)	diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: LDLR, APOB, PCSK9. valutazione "in vitro" della attività recettoriale LDLR su fibroblasti dei pazienti in coltura. valutazione "in vitro" della capacità di legame delle lipoproteine del paziente
Ipercolesterolemia Familiare Recessiva (ARH)	dosaggio dei sitosterolo plasmatico (sitosterolemia)* diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: ABCG5/ABCG8, ARH. valutazione "in vitro" della attività recettoriale LDLR su fibroblasti dei pazienti in coltura. valutazione "in vitro" della capacità di legame delle lipoproteine del paziente
Ipertrigliceridemia e Iperchilomicronemia Familiare	ultracentrifugazione sequenziale dei chilomicroni plasmatici. diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1.
Disbetalipoproteinemia Familiare (tipo III)	identificazione della banda lipoproteica anomala (broad beta band) in elettroforesi su agarosio. Identificazione dei genotipi della apolipoproteina E (E2/E3/E4) tramite real time PCR
Ipoalfalipoproteinemia Familiare	misura elettroforetica (GGE) delle dimensioni delle HDL. dosaggio del colesterolo libero (deficit di LCAT) diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: LCAT, APOA1, ABCA1.
Iperalfalipoproteinemia Familiare	misura elettroforetica (GGE) delle dimensioni delle HDL. dosaggio fluorimetrico del trasferimento di esteri di colesterolo dalle HDL sintetiche alle LDL (deficit di CETP) diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: CETP, HL, EL, APOC3.
Ipo betalipoproteinemia familiare (FHBL) e Abetalipoproteinemia (ABL)	identificazione di varianti plasmatiche tronche della apolipoproteina B mediante Western Blot (FHBL) diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: APOB, PCSK9 (FHBL) MTP (ABL)
Ipolipidemia familiare combinata	diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: ANGPTL3

Ipbetalipoproteinemie con malassorbimento (FHBL) e malattia da ritenzione di chilomicroni (CMRD)	valutazione del difetto di assorbimento lipidico tramite carico orale di grassi supplementato da retinolo palmitato (vit A) valutazione fluorimetrica/colorimetrica dell'accumulo di lipidi su mucosa intestinale (prelievo endoscopico congelato a fresco) diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: APOB (FHBL), SAR1B (CMRD)
Sindrome di Smith Optiz Laemli (SLOS)	dosaggio del 7 deidrocolesterolo plasmatico tramite gas cromatografia spettrometria di massa (GC/MS)* diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: DHCR7
Xantomatosi cerebro tendinea (XTC)	dosaggio del colesfanolo plasmatico tramite gas cromatografia spettrometria di massa (GC/MS)* diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: CYP27A1
Proteinosi lipoide (Urbach-Wiethe Disease)	diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: ECM1
Malattia di Fabry	diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: GLA2
Febbre familiare Dominante (TRAPS)	diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: TNFRSF1A
Febbre familiare Recessiva	diagnosi molecolare tramite sequenza diretta del gene: MEFV
Deficit MVK	diagnosi molecolare tramite sequenza diretta del gene: MVK
Malattia di Pompe (GSD2)	attività dell'enzima alfa 1,4 glucosidasi acida su "dried blood spot" ,diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: GAA
Malattia di Pompe (GSD2)	attività dell'enzima beta glucosidasi su "dried blood spot" ,diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: GBA tramite "long PCR".
Inoltre a breve saranno disponibili:	
Malattia da accumulo di esteri di colesterolo (CESD) e Malattia di Wolman (WD)	diagnosi molecolare tramite sequenza diretta dei geni: LIPA
Malattia di Fabry	attività dell'enzima alfa-galattosidasi A su "dried blood spot".

Riassunto delle prestazioni erogate dal CERMMET negli ultimi anni :

Il Centro ha promosso fin dalla sua istituzione la definizione di percorsi assistenziali e di procedure organizzative dettate dal governo clinico aziendale. Sono stati promossi percorsi per l'approccio multidisciplinare al paziente.

I DD.AA. n. 1631/2012 e n. 2185/2012 dell'Assessorato alla Salute della Regione Sicilia si sottolinea la necessità di un'integrazione tra centri di riferimento (hub) e altre strutture ospedaliere ad esse collegate per la diagnosi e il trattamento degli aspetti clinici di pertinenza, quali strutture con funzione di spoke e che tra gli stessi devono essere stilati protocolli di collaborazione e linee guida e procedure condivise per il trattamento globale del paziente è stata promossa la stipula di una convenzione tra la AOUP "Paolo Giaccone" di Palermo e l'Azienda Ospedaliera OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA – CERVELLO. I due enti prevedono di collaborare per la realizzazione di un sistema in cui i pazienti affetti da Malattia di Wilson possono essere identificati e sottoposti a follow-up presso l'U.O. di Medicina 2 dell'Azienda Ospedaliera OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA – CERVELLO, individuata come struttura con funzione di spoke

Inoltre il Centro segnala e valuta in follow up pazienti con forme severe di dislipidemia (ipercolesterolemia familiare e Chilomicronemia familiare) che devono essere sottoposti a trattamento di LDL-afèresi o plasmafèresi. La LDL-afèresi deve essere praticato con cadenze regolari settimanali o quindicinali in relazione alla gravità della ipercolesterolemia viene attualmente condotto in seguito alle disposizioni in materia dell'Assessorato Regionale alla Sanità presso il Centro Immunotrasfusionale dell'ARNAS Ospedale Civico di Palermo e il centro immunotrasfusionale del Policlinico Universitario di Palermo che si sono resi disponibili a praticare il trattamento LDL-aferetico sui pazienti segnalati dal Centro di Riferimento Regionale.

L'Ambulatorio del Centro oltre all'attività di consulenza per le UO della Azienda Universitaria Policlinico di Palermo è aperto al territorio e l'accesso è regolato attraverso la prenotazione della prestazione mediante il CUP della AOUP di Palermo.

Il laboratorio ha svolto e svolge attività diagnostica specialistica di diagnosi genetico-molecolare su soggetti con sospetto di disordini ereditari del metabolismo provenienti dalla nostra Regione, segnalati da altre regioni italiane e da altre nazioni (USA, Gran Bretagna, Iran, Turchia).

L'attività di laboratorio di Biologia Molecolare Diagnostica viene svolta per pazienti di altre strutture (flusso Z) e mediante richiesta SSN.

Nell'ultimo triennio per diagnostica genetica molecolare sono state eseguite a scopo diagnostico 2743 analisi di sequenza di geni candidati responsabili di vari disordini genetici responsabili di disturbi primitivi del metabolismo con una produzione valutabile utilizzando il tariffario regionale di circa 344.000,00 Euro.

Sperimentazione Clinica:

Il Centro ha sperimentato farmaci innovativi per la Cura delle malattie Genetiche. Soltanto negli ultimi anni sono stati svolti trials clinici randomizzati multicentrici riguardanti farmaci impiegati per la cura della ipercolesterolemia omozigote ed eterozigote con patologia coronarica. Tra questi:

Lomitapide

la lomitapide è un piccola molecola che inibisce l'azione dell'enzima Microsomal Transfer Protein (MTP) che realizza la unione dei trigliceridi con l'apolipoproteina B per formare le lipoproteine. Mutazioni che riducono la funzione di MTP determinano una riduzione dei livelli circolanti di lipoproteine contenenti apoB (VLDL, LDL)

Mipomersen

Mipomersen è l'inibitore di sintesi dell'apolipoproteina B, attualmente nella fase finale di sviluppo, la cui funzione è quella di ridurre il colesterolo LDL (LDL-C). L'obiettivo è di ridurre il colesterolo LDL attraverso la prevenzione della formazione di lipoproteine aterogene, le particelle che trasportano il colesterolo nel flusso sanguigno. Mipomersen agisce bloccando la produzione di apolipoproteina B (apoB), la proteina che costituisce il nucleo strutturale di queste particelle aterogene, incluso il colesterolo LDL e la lipoproteina-a (Lp(a))

REGN727

SAR236553 (REGN727) è un anticorpo monoclonale che lega PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). La proteina PCSK9, prodotta principalmente nel fegato, si lega a recettori delle LDL, promuovendone la degradazione e, quindi, riducendo la capacità del fegato di rimuovere il colesterolo LDL dalla circolo sanguigno. Di conseguenza il farmaco aumenta l'assorbimento di colesterolo da parte del fegato bloccando appunto la PCSK9 circolante.

Glybera

Glybera è una dei primi tentativi al mondo di curare una malattia genetica metabolica con terapia genica. Il trattamento si effettua una volta solo e ha una elevata probabilità di durare per tutta la

vita. Glybera cura le pancreatiti ricorrenti che affliggono i soggetti con iperchilomicroniemie familiari determinando l'evoluzione verso la insufficienza pancreatica ed il diabete mellito. I pochi soggetti trattati al mondo hanno mostrato che i livelli di enzima LPL ripristinati dalla terapia permangono senza effetti collaterali già da 10 anni. Attualmente l'unica terapia efficace è la plasmateresi, altamente invasiva e con notevoli rischi connessi alla circolazione extracorporea.

Collaborazioni:

Il CERMMET collabora da anni con strutture altamente specializzate nella Genetica delle malattie metaboliche rare ed orfane. Alcune delle collaborazioni più rilevanti sono elencate in seguito:

Washington University of St Louis, School of Medicine, St Louis (MO) USA



Il nostro centro ha collaborato con il **Lipid Center della Divisione di Medicina Interna della Washington University of St Louis** diretto dal Prof. Gustav Schonfeld (+2011).

Gli argomenti scientifici oggetto della collaborazione sono stati:

Identificazione di forme genetiche di ipocolesterolemie Caratterizzazione funzionale di mutazioni del gene APOB determinanti Ipocolesterolemia familiare (FHBL)

Life Sciences Division of Lawrence Berkeley National Laboratory, UC Berkeley, (CA) USA



Il nostro centro ha collaborato con il Lipid Center dell' Università della California, Berkeley, diretto dal Prof. Ronald Krauss .

Gli argomenti scientifici oggetto della collaborazione sono stati:

Studio e caratterizzazione delle sottofrazioni lipoproteiche in pazienti dislipidemici e modelli animali Caratterizzazione delle LDL piccole e dense.

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia



Il nostro centro ha collaborato con il **Dipartimento di Scienze Mediche** Università di Modena Reggio, diretto dal Prof. Sebastiano Calandra.

Gli argomenti scientifici oggetto della collaborazione sono stati:

Identificazione di forme genetiche di ipocolesterolemie e caratterizzazione funzionale di mutazioni del gene APOB, PCSK9, MTP, ANGPTL3 determinanti ipocolesterolemia

Identificazione di forme genetiche di iperalfalipoproteinemia e caratterizzazione funzionale di mutazioni del gene CETP determinanti iperalfalipoproteinemia

Identificazione di forme genetiche di ipercolesterolemia familiare (ADH/ARH) e caratterizzazione funzionale di mutazioni dei geni LDLR, PCSK9, APOB e ARH determinanti ipercolesterolemia

Identificazione di forme genetiche di ipertrigliceridemia familiare e caratterizzazione funzionale di mutazioni del gene LPL, APOA1, APOA5, LMF1 determinanti ipertrigliceridemia

Center for Human Genetic Research (CHGR), Massachussets General Hospital, Boston (MA), USA



Il nostro centro ha collaborato con il **Center for Human Genetic Research (CHGR), del Massachussets General Hospital, Boston (MA), USA** diretto dal Prof. Sekar Kathiresan.

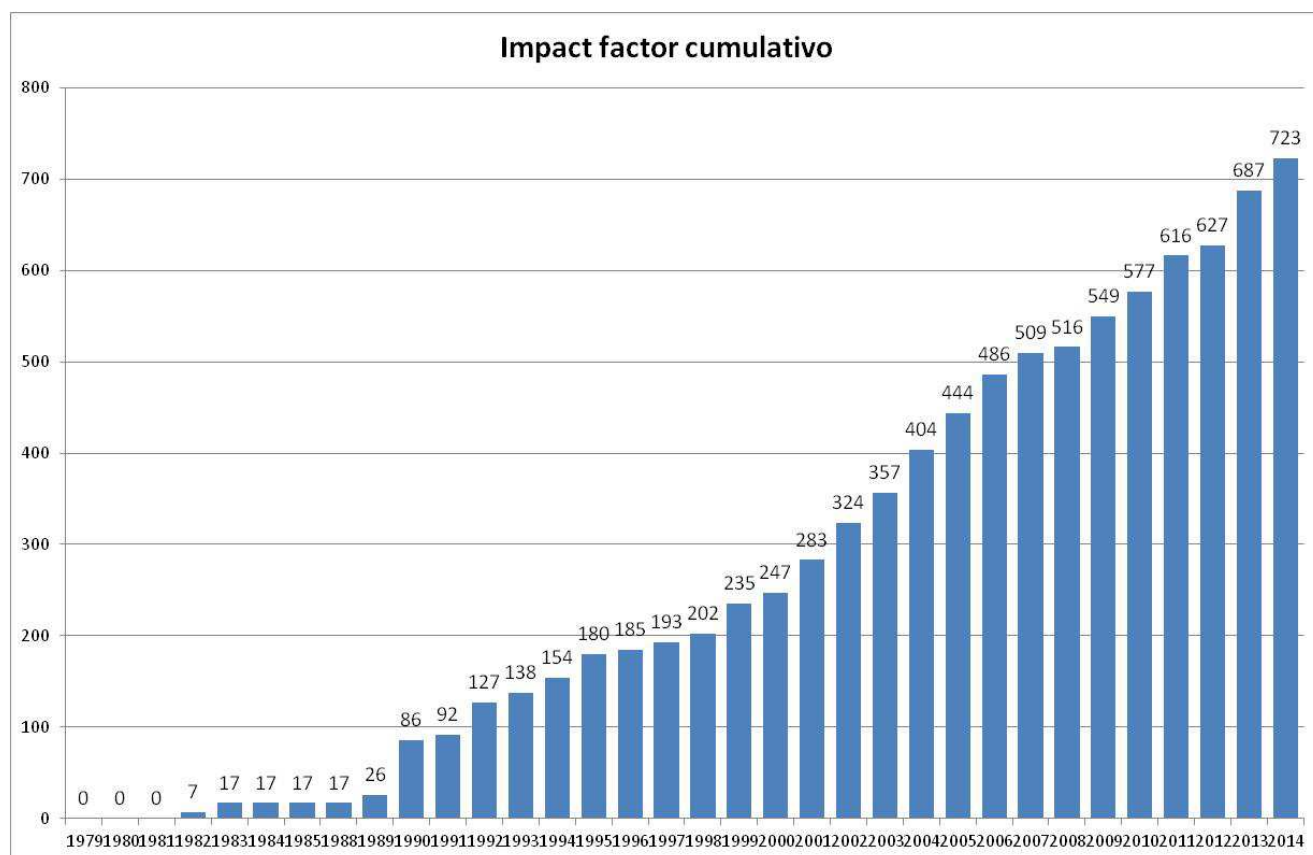
Gli argomenti scientifici oggetto della collaborazione sono stati:

Ricerca di mutazioni di geni non identificati tramite sequenza ad alta efficienza dell'intero esoma umano (high throughput exome sequencing)

Attività Scientifica:

Pubblicazioni:

Negli anni di attività, prima come Centro di Riferimento Regionale delle Dislipidemie Genetiche e dal 2011 come CERMMET, il Centro ha svolto una considerevole attività scientifica che ha fatto conoscere le attività del Centro a livello internazionale. Le pubblicazioni ottenute hanno superato i 1000 punti di impact factor nel 2013.



Risultati scientifici più rilevanti:

Primo studio epidemiologico mondiale sul ruolo del gene ANGPTL3 come causa di ipolipidemia familiare combinata

Il nostro gruppo in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia è stato il primo gruppo al mondo che ha fornito dati di prevalenza che hanno permesso di comprendere come mutazioni del gene ANGPTL3 siano molto più importanti di quello del gene APOB nel determinare una particolare malattia genetica definita

"ipolipidemia combinata familiare", o "familial combined hypolipidemia", caratterizzata da bassi livelli di colesterolo totale, LDL, HDL e anche di trigliceridi soprattutto quando si manifesta in forma omozigote

Seconda mutazione LMF1 identificata al mondo come causa Ipertrigliceridemia genetica

Il nostro Centro ha identificato la seconda mutazione descritta in tutto il mondo del gene LMF1. Questo gene è stato identificato come causa di ipertrigliceridemia soltanto nel 2007, e nel 2009 il nostro Gruppo ha identificato il secondo caso in collaborazione con l'Università di Catania.

Prima caratterizzazione al mondo della presenza di steatosi intestinale nella mutazione R463W del gene APOB

Il nostro gruppo è stato il primo al mondo a dimostrare che una mutazione del gene APO (R463W) che determina steatosi epatica, determina lo stesso fenotipo anche a livello intestinale. La mutazione R463W determina incapacità della apolipoproteina B a legarsi alla proteina microsomial transfer protein (MTP) e quindi i trigliceridi non possono essere "impacchettati" nelle lipoproteine sia epatiche che intestinale. Il loro accumulo è responsabile del fenotipo "fegato grasso" ed ora anche "intestino grasso".

Primo studio Italiano che ha caratterizzato il deficit di CETP in Italia

Il nostro gruppo in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia con le Università di Padova, di Ferrara e di Milano ha contribuito a caratterizzare il deficit del gene CETP in Italia. Il gene codifica per la proteina Cholesteryl Esters Transfer Protein, e la sua carenza determina un accumulo di esteri di colesterolo nelle lipoproteine HDL, così che i livelli circolanti di HDL colesterolo diventano molto alti (< anche più di 100 mg/DL)

Prima mutazione al mondo di PCSK9 responsabile di Ipobetalipoproteinemia in Caucasi

Il nostro gruppo in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia è stato il primo ad identificare in un soggetto di razza Caucasica una mutazione del gene PCSK9 responsabile di Ipobetalipoproteinemia familiare, ovvero una malattia genetica caratterizzata da livelli di colesterolo plasmatico estremamente bassi.