

ASL8
NP.2015/12721 del 10/04/2015 ore 12,41
Mitt.: Ospedale Microcitemico
Ass.: Ufficio Struttura Sperimentazioni
Class.: 2.2.1. Fasc.: 13 del 2015

ALLEGATO "B"



Prot. 2222/mds 2-18

Cagliari, 02/04/2015

OGGETTO: Progetto internazionale referenti per diagnosi molecolare della Sindrome di Lowe.

**Ill.mo Sig. Presidente Comitato Etico
ASL Cagliari**

Si trasmette con parere favorevole quanto proposto dalla Dott.ssa Maria Addis, con nota pari oggetto, sottolineando che l'Ospedale è idoneo per personale e mezzi allo studio.

Distinti saluti

Il Dirigente Sanitario
Ospedale Regionale per le Microcitemie
Dott.ssa Maria Gabriella Nardi

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 535 DEL 8 MAG. 2015

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO ~~IL DIRETTORE SANITARIO~~
Dott.ssa Antonella Carreras ~~Dott. Pier Paolo Pani~~

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott.ssa Savina Ortu

Il presente allegato è com-
posto da n° 04 fogli
di n° 04 pagine

pg 1/4



Servizio Sanitario - Regione Sardegna
AZIENDA USL N° 8 - Cagliari
OSPEDALE MICROCITEMICO
20 MAR 2015
Direzione Sanitaria
Prot. N° 2222/705 S-1

OSPEDALE REGIONALE PER LE MICROCITEMIE - ASL 8 CAGLIARI
DIPARTIMENTO DI SANITA' PUBBLICA, MEDICINA CLINICA E MOLECOLARE
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLIARI
Laboratorio di Genetica Umana

Alla cortese attenzione della Direzione Sanitaria

OSPEDALE REGIONALE PER LE MICROCITEMIE

Sede

Con la presente si richiede l'autorizzazione alla partecipazione di un progetto internazionale su larga scala ideato da Marcin Zaniew (Children's Hospital, Poznań, Poland), Detlef Bockenbauer (Centre for Nephrology, University College London, London, UK), Arend Bokenkamp (Department of pediatric nephrology, University Medical Center, Amsterdam, NL), Michael Ludwig (Department of Clinical Chemistry and Clinical Pharmacology, University of Bonn, DE) per il quale è stata richiesta la nostra collaborazione in quanto referenti in Italia per la diagnosi molecolare della Sindrome di Lowe. Il progetto ha lo scopo di indagare la prevalenza, la progressione ed i fattori determinanti della malattia renale cronica (CKD) nei bambini affetti da Sindrome di Lowe e da Malattia di Dent2, attraverso lo studio della correlazione tra i parametri clinici e il difetto molecolare. Lo studio sarà retrospettivo e verrà effettuato attraverso il reclutamento di circa 100 pazienti minori di 18 anni inclusi quelli deceduti in età pediatrica. Il progetto prevede la compilazione di un questionario richiedente: dati antropometrici, biochimici e clinici rilevanti per la funzionalità renale, informazioni sui trattamenti farmacologici (rivolti ai nefrologi) e genotipo (rivolto ai laboratori che effettuano la diagnosi molecolare).

Servizio Sanitario Nazionale
AZIENDA USL 8 - Cagliari
OSPEDALE MICROCITEMICO
LABORATORIO DI GENETICA UMANA
Responsabile: Dott.ssa Maria Addis
Tel. 070.6095508

Cordiali Saluti

Azienda USL 8 - Cagliari - Ospedale Microcitemie
Via, Cagliari
Direttore
Tel. 070.6095508 - Fax 070.6095558

APPROVATO

DIRETTORE SANITARIO
OSP. MICROCITEMICO
Dott. Gabriella Nardi

Cia 28-03-2015

Prot n° 58

Progetto di ricerca

Collaborazione al progetto dal titolo: The Lowe CKD study

Responsabili dello studio:

- **Dr. Marcin Zaniew** consultant pediatric nephrologist Children's Hospital and Co-ordinator of Polish Registry of Inherited Tubulopathies (POLtube) ,**Poznań, Poland**
- **Prof Michael Ludwig** Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie-Zentrallabor-Life & Brain Center, Dept. of Genomics **Bonn, Germany**

Collaboratori:

- **Dott.ssa Maria Addis** ricercatore confermato presso il Dipartimento di Sanità pubblica, Medicina Clinica e Molecolare, Ospedale Regionale per le Microcitemie, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Cagliari e Responsabile del laboratorio di Genetica Umana.

Background

Il gene OCRL1 (ENSG00000122126-NM_000276.3), situato sul cromosoma X, codifica per l'enzima inositolo 5-fosfatasi che agisce su importanti componenti delle membrane cellulari, i fosfoinositidi.

Le mutazioni del gene OCRL1 causano o l'assenza dell'enzima o la riduzione della sua attività e sono responsabili sia della Sindrome di Lowe (MIM#309000) che della malattia di Dent2 (MIM#300555). La sindrome di Lowe è una rara malattia genetica legata al cromosoma X che colpisce 1:500.000 nati vivi, caratterizzata dalla Sindrome renale di Fanconi (malfunzionamento delle cellule del tubulo prossimale renale) e da sintomi extra-renali quali: cataratta congenita, glaucoma, ipotonia muscolare e ritardo mentale. Nella Sindrome di Fanconi le proteine, i nutrienti e i sali, quali fosfato e bicarbonati, vengono persi con le urine anziché essere riassorbiti dalle cellule del tubulo prossimale del rene. La malattia di Dent2 (anche nota come nefrocalcinosi e nefrolitiasi legata al cromosoma X) ha in comune con la Sindrome di Lowe la Sindrome renale di Fanconi mentre i segni cerebrali e oculari sono meno frequenti e meno gravi.

Lo studio molecolare del gene OCRL1, effettuato con il sequenziamento Sanger (ABI3130) di tutta la regione codificante e delle regioni introniche fiancheggianti gli esoni del gene OCRL1, permette l'individuazione delle varianti causative della Sindrome di Lowe o della malattia di Dent2. Le varianti responsabili della Sindrome di Lowe sono per la maggior parte dei pazienti (63%) varianti di frameshift, nonsense, o difetti dello splicing che portano ad mRNA decay o alla produzione di una proteina OCRL1 tronca. Le varianti missenso e le grosse delezioni sono responsabili rispettivamente del 33 e del 4%. Le mutazioni dell'OCRL1 nei pazienti affetti da malattia di Dent2 non sono uniformemente distribuite. Le varianti missenso sono più frequenti negli esoni 8-15, mentre varianti non-senso o frameshift negli esoni 1-7.

La gravità dei fenotipi della Sindrome di Lowe e della malattia di Dent-2 varia ampiamente tra i pazienti, anche tra quelli che condividono la stessa mutazione del gene OCRL1, pertanto non è possibile l'associazione genotipo-fenotipo. Ciò suggerisce l'importanza del background genetico che attraverso "modificatori" è in grado di determinare la gravità del fenotipo.

Progetto

Il progetto ha lo scopo di indagare la prevalenza, la progressione ed i fattori determinanti della malattia renale cronica (CKD) nei bambini affetti da Sindrome di Lowe e da Malattia di Dent2, attraverso lo studio della correlazione tra i parametri clinici e il difetto molecolare.

Si tratta di un progetto internazionale su larga scala ideato da Marcin Zaniew (Children's Hospital, Poznań, Poland), Detlef Bockenhauer (Centre for Nephrology, University College London, London, UK), Arend Bokenkamp (Department of pediatric nephrology, University Medical Center, Amsterdam, NL), Michael Ludwig (Department of Clinical Chemistry and Clinical Pharmacology, University of Bonn, DE) per il quale è stata richiesta la nostra collaborazione in quanto referenti in Italia per la diagnosi molecolare della Sindrome di Lowe.

Lo studio sarà retrospettivo e verrà effettuato attraverso il reclutamento di circa 100 pazienti minori di 18 anni inclusi quelli deceduti in età pediatrica. Il progetto prevede la compilazione di un questionario richiedente: dati antropometrici, biochimici e clinici rilevanti per la funzionalità renale, informazioni sui trattamenti farmacologici (rivolti ai nefrologi) e genotipo (rivolto ai laboratori che effettuano la diagnosi molecolare).

Il nostro laboratorio, previa firma del consenso informato da parte dei genitori/tutori, fornirà unicamente il risultato della mutazione presente nel gene OCRL1 responsabile della malattia nei pazienti (circa 50) e identificata durante il test genetico per la conferma del sospetto clinico.

Si sottolinea che:

- Non sussiste nessun rischio derivante da questo studio.
- Nessun prelievo aggiuntivo e nessun ulteriore studio genetico sarà effettuato a esclusivo fine di questo progetto.
- I benefici derivanti dalla partecipazione a questo studio consistono, qualora si evidenziasse la correlazione tra i parametri clinici e l'analisi molecolare, nella disponibilità di informazioni utili alla gestione clinica della malattia e nel progresso delle conoscenze sulla Sindrome di Lowe e malattia di Dent2.
- I partecipanti allo studio non devono pagare nessun ticket per le indagini derivanti e/o associate a questo studio.
- La partecipazione a questo studio è del tutto volontaria.
- I dati molecolari non verranno condivisi in assenza del consenso informato.
- Non ci sono interessi finanziari o commerciali.
- L'identificazione dei pazienti avverrà con codifica semplice (legame tra identità del soggetto e dati genetici tramite codice alfa numerico).
- La confidenzialità dei dati è garantita dalla rigida limitazione al solo personale coinvolto nella ricerca alle stanze in cui sono conservati i campioni biologici e agli archivi elettronici in cui vengono gestiti i dati, compresi i risultati genetici individuali mediante password alfanumerica cambiata ogni 3 mesi.
- Il responsabile della privacy relativa ai dati di genetica molecolare è la Dott.ssa Maria Addis ricercatore confermato presso il Dipartimento di Sanità pubblica, Medicina Clinica e Molecolare, Ospedale Regionale per le Microcitemie, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Cagliari e Responsabile del laboratorio di Genetica Umana Telefono: 0706095508.

Si allega modello di consenso informato che verrà fatto firmare dal genitore/tutore del paziente.

Bibliografia:

- Bokenkamp A. et al. "Clinical utility gene card for: Lowe Syndrome" European Journal of Human Genetics 2014
Ludwig M et al. "Clinical utility gene card for: Dent disease" European Journal of Human Genetics 2014
Mehta Z.B. et al " The Cellular and Physiological Functions of the Lowe Syndrome Protein OCRL1" Review Traffic 2014
Mehta Z.B. et al " The Cellular and Physiological Functions of the Lowe Syndrome Protein OCRL1" Review Traffic 201