



UNIVERSITÀ
degli STUDI
di CATANIA

CENTRO DI RICERCA MULTIDISCIPLINARE
PER LA DIAGNOSI E TERAPIA DELLA MALATTIA DI FABRY
E PER I TRAPIANTI D'ORGANO
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE E TECNOLOGIE AVANZATE GF INGRASSIA
UNIVERSITA' DI CATANIA

Direttore: Prof. Massimiliano Veroux
Mail: cr.fto@unict.it

Catania, 23.07.2020

Relazione attività Centro di Ricerca Multidisciplinare per la Diagnosi e la terapia della Malattia di Fabry e per i Trapianti d'Organo (2016-2020).

1) Relazione attività svolta

Lo scopo del Centro di Ricerca è la creazione di un gruppo di Ricerca Multidisciplinare con lo scopo di costituire un riferimento per la diagnosi e il trattamento della malattia di Fabry, allo scopo di pervenire ad una diagnosi più precoce e una terapia efficace. Il Centro di ricerca, inoltre, ha la finalità di promuovere l'attività di ricerca traslazionale e clinica nei pazienti trapiantati di organo solido, con particolare riferimento ai trapiantati di rene, al fine di sviluppare protocolli immunosoppressivi innovativi in grado di migliorare l'outcome di questi pazienti. Inoltre, l'attività di ricerca sarà finalizzata ad approntare nuovi programmi di follow-up per ridurre l'incidenza di malattie cardiovascolari nei pazienti Fabry e delle malattie cardiovascolari e tumorali nella popolazione dei pazienti trapiantati.

Durante i cinque anni di attività, il Centro di Ricerca ha costituito un gruppo di ricerca multidisciplinare, unico nel suo genere in Italia, con competenze specifiche sia nella malattia di Fabry che nei trapianti d'organo. Questo ha consentito di sviluppare delle linee di ricerca comuni che hanno fatto sì che il Centro di Ricerca costituisca un punto di riferimento sia a livello regionale, quale punto di aggregazione per lo studio della malattia di Fabry, ma anche, per le sue caratteristiche peculiari, a livello nazionale, accogliendo studiosi da ogni parte d'Italia per lo sviluppo di tematiche di ricerca comuni che possano avere applicazioni in campo clinico.

In particolare l'attività del Centro di Ricerca si è svolta allo sviluppo delle seguenti linee di ricerca:

- promuovere lo studio e analisi delle caratteristiche genetiche, anatomopatologiche, immunoistochimiche dei pazienti con malattia di Fabry;
 - analisi delle specifiche caratteristiche cliniche della malattia di Fabry in relazione all'applicazione di potenziali terapie mediche e/o chirurgiche, incluso il trapianto di rene.
 - Monitoraggio delle complicanze della malattia di Fabry, anche in relazione ai differenti regimi terapeutici;
 - Sviluppo di nuovi protocolli diagnostici per la malattia di Fabry, ed in particolare attraverso l'utilizzo di nuove metodologie di diagnostica molecolare e genetica;
 - Sviluppo di nuovi protocolli di valutazione per l'idoneità alla donazione di rene, in particolare modo per i soggetti ad alto rischio infettivo e neoplastico.
 - Sviluppo di nuovi protocolli immunosoppressivi nei pazienti trapiantati di rene allo scopo di ridurre gli effetti a lungo termine, con particolare rilievo sulle complicanze neoplastiche ed infettive.
 - Sviluppo di nuove bio-tecnologie di drug-delivery and drug-monitoring nella malattia di Fabry e nei trapianti d'organo.

Attività congressuale

Durante gli ultimi 5 anni il Centro di Ricerca ha organizzato i seguenti congressi scientifici:

- Meeting Cardio-nefrologici 2015. Approccio multidisciplinare alla malattia di Fabry. Catania 10/07/2015
- Le Giornate della Donazione dell'A.O.U.P.V.E: la donazione e il trapianto di organi e tessuti. Una nuova opportunità di vita.
Catania 19-20 Dicembre 2017
- Corso Lifemotiv Transplant patients management for improving

life. Catania 12 Marzo 2019.

- “Malattia di Fabry e trapianto”. Pedigree e screening della famiglia nella malattia di Anderson Fabry. Catania 19/07/2019
- Percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare del paziente con malattia di Anderson-Fabry. Catania 15-17 ottobre 2019.
- Il puzzle dell’aderenza nel paziente trapiantato: aspetti psichici, clinici e di farmacodinamica. Catania, 25 ottobre 2019.

2) Elenco dei progetti sottomessi e/o finanziati nell’ambito del Centro di Ricerca e finanziamenti ottenuti

Progetto di Ricerca Finalizzata del Ministero della Salute Bando 2012 (PE-2011-02350135) (grant di €. 395.209,16) *The Gastric submucosal Space and lymph nodes as alternative sites for islet allo-transplantation using clinically applicable immunosuppression.*

Screening for colo-rectal carcinoma in kidney transplant recipients: clinical and psychological perspectives

Grant from the University of Catania FIR2014 (Project Code 1F1FE6)
(€. 14.885,00)

Trials Multicentrici

*A 3-month, multicenter, randomized, open label study to evaluate the impact of early vs delayed introduction of EVERolimus on WOUND healing in de novo kidney transplant recipients (NEVERWOUND). Grant from Novartis
Project Code CRAD001AIT25*

Multicentre, open label, randomized, two-arm, parallel-group study to assess

efficacy and safety of envarsus® compared with tacrolimus used as per current clinical practice in the initial maintenance setting in de novo kidney transplant patients. eudract no. 2014-004314-29

Grant from Chiesi Project code CCD-06235AA1-01

Contributi attività di Ricerca, Borse di Studio e Assegni di Ricerca

Finanziamento di 46,000 Euro dalla Sanofi/Genzyme per un assegno di ricerca dell'Università di Catania per il progetto "Individuazione di variabilità dei biomarkers nei pazienti con insufficienza renale avviati al trapianto renale per malattia da accumulo" con il Dipartimento BIOMETEC (Responsabile Scientifico Prof. Giovanni Li Volti).

Borsa di studio del valore di 15,000 euro finanziata dalla Shire Italia per il progetto di ricerca "Creazione di un database per l'identificazione ed il monitoraggio del coinvolgimento cardiovascolare nella malattia di Fabry. Analisi dei dati e validazione ai fini dell'attività di ricerca".

Contributo per attività di ricerca da parte dell'Azienda Amicus (Euro 20000)

Contributo per attività di ricerca da parte dell'Azienda Shire (Euro 5000).

Assegno di Ricerca "Impatto della non aderenza terapeutica sulle complicanze a medio e lungo termine del trapianto del rene", del Dipartimento di scienze Mediche Chirurgiche e Tecnologie Avanzate dell'Università di Catania (Responsabile Scientifico Prof. Massimiliano Veroux)

3) Attuali progetti di ricerca

Il Centro di Ricerca sta sviluppando diversi progetti di ricerca approvati dal Consiglio del Centro:

- screening della malattia di Fabry nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica e nei pazienti trapiantati di rene.
- Identificazione e monitoraggio di markers precoci multiorgano nella malattia di Anderson-Fabry (Fabry's Disease Multiorgan Study, Famous), Piano Ricerca di Ateneo 2020-07-20
- Identification of early biological and clinical markers of progression of Fabry Disease. Bando Telethon 2020

4) Elenco pubblicazioni inerenti l'attività del Centro

- 1) Coccozza S, Russo C, Pisani A, Olivo G, Riccio E, Cervo A, Pontillo G, Feriozzi S, Veroux M, Battaglia Y, Concolino D, Pieruzzi F, Mignani R, Borrelli P, Imbriaco M, Brunetti A, Tedeschi E, Palma G. Redefining the Pulvinar Sign in Fabry Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Dec;38(12):2264-2269.
- 2) Concolino D, Amico L, Cappellini MD, Cassinerio E, Conti M, Donati MA, Falvo F, Fiumara A, Maccarone M, Manna R, Matucci A, Musumeci MB, Nicoletti A, Nisticò R, Papadia F, Parini R, Peluso D, Pensabene L, Pisani A, Pistone G, Rigoldi M, Romani I,

Tenuta M, Torti G, Veroux M, Zachara E. Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: The experience of a large Italian collaborative group. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Jun 22;12:85-91.

- 3) Coccozza S, Olivo G, Riccio E, Russo C, Pontillo G, Uggia L, Migliaccio S, de Rosa D, Feriozzi S, Veroux M, Battaglia Y, Concolino D, Pieruzzi F, Tuttolomondo A, Caronia A, Russo CV, Lanzillo R, Brescia Morra V, Imbriaco M, Brunetti A, Tedeschi E, Pisani A. Corpus callosum involvement: a useful clue for differentiating Fabry Disease from Multiple Sclerosis. *Neuroradiology.* 2017 Jun;59(6):563-570.
- 4) Pisani A, Petruzzelli Annicchiarico L, Pellegrino A, Bruzzese D, Feriozzi S, Imbriaco M, Tedeschi E, Coccozza S, De Rosa D, Mignani R, Veroux M, Battaglia Y, Concolino D, Sestito S, Pieruzzi F, Caroti L, Manna R, Zizzo C, Santangelo M, Sabbatini M, Riccio E. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Feb 1;33(2):318-323.
- 5) Duro G, Zizzo C, Cammarata G, Burlina A, Burlina A, Polo G, Scalia S, Oliveri R, Sciarrino S, Francofonte D, Alessandro R, Pisani A, Palladino G, Napoletano R, Tenuta M, Masarone D, Limongelli G, Riccio E, Frustaci A, Chimenti C, Ferri C, Pieruzzi F, Pieroni M, Spada M, Castana C, Caserta M, Monte I, Rodolico MS, Feriozzi S, Battaglia Y, Amico L, Losi MA, Autore C, Lombardi M, Zoccali C, Testa A, Postorino M, Mignani R, Zachara E, Giordano A, Colomba P. Mutations in the GLA Gene and LysoGb3: Is It Really Anderson-Fabry Disease? *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 23;19(12).
- 6) Zizzo C, Monte I, Pisani A, Fatuzzo P, Riccio E, Rodolico MS, Colomba P, Uva M, Cammarata G, Alessandro R, Iemolo F, Duro G. Molecular and clinical studies in five index cases with novel mutations in the GLA gene. *Gene.* 2016 Mar 1;578(1):100-4.

- 7) Cammarata G, Fatuzzo P, Rodolico MS, Colomba P, Sicurella L, Iemolo F, Zizzo C, Alessandro R, Bartolotta C, Duro G, Monte I. High variability of Fabry disease manifestations in an extended Italian family. *Biomed Res Int.* 2015;2015:504784.
- 8) De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux M, Sciacca F, Martinelli V, Carbonaro A, Giaquinta A, Carbone F, Palermo C, Veroux P. Nonverbal Communication and Psychopathology in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2019 Nov;51(9):2931-2935. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.05.021.
- 9) Coussement J, Maggiore U, Manuel O, Scemla A, López-Medrano F, Nagler EV, Aguado JM, Abramowicz D; European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States (DESCARTES) working group and the European Study Group for Infections in Compromised Hosts. Diagnosis and management of asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: a survey of current practice in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Sep 1;33(9):1661-1668. doi: 10.1093/ndt/gfy078.
- 10) De Pasquale C, Veroux M, Pistorio ML, Papotto A, Basile G, Patanè M, Veroux P, Giaquinta A, Sciacca F. Return to Work and Quality of Life: A Psychosocial Survey After Kidney Transplant. *Transplant Proc.* 2019 Jan-Feb;51(1):153-156.
- 11) Navarro D, San-Juan R, Manuel O, Giménez E, Fernández-Ruiz M, Hirsch HH, Grossi PA, Aguado JM; ESGICH CMV Survey Study Group, on behalf of the European Study Group of Infections in Compromised Hosts (ESGICH) from the Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients across European centers in the time of molecular diagnostics: An ESGICH survey. *Transpl Infect Dis.* 2017 Dec;19(6). doi:

10.1111/tid.12773.

- 12) Veroux M, Gozzo C, Corona D, Murabito P, Caltabiano DC, Mammino L, Giaquinta A, Zerbo D, Sinagra N, Veroux P, Palmucci S. Change in kidney volume after kidney transplantation in patients with autosomal polycystic kidney disease. *PLoS One*. 2018 Dec 27;13(12):e0209332. doi: 10.1371/journal.pone.0209332.
- 13) Pistorio ML, Veroux M, Trigona C, Patanè M, Lo Bianco S, Cirincione G, Veroux P, Giaquinta A, De Pasquale C. Psychological and Emotional Aspects in Living Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2019 Jan-Feb;51(1):124-127.
- 14) Cavaleri M, Veroux M, Palermo F, Vasile F, Minerì M, Palumbo J, Salemi L, Astuto M, Murabito P. Perioperative Goal-Directed Therapy during Kidney Transplantation: An Impact Evaluation on the Major Postoperative Complications. *J Clin Med*. 2019 Jan 11;8(1):80.
- 15) Veroux M, Ardita V, Corona D, Giaquinta A, Ekser B, Sinagra N, Zerbo D, Patanè M, Gozzo C, Veroux P. Kidney Transplantation From Donors with Hepatitis B. *Med Sci Monit*. 2016 Apr 28;22:1427-34. doi: 10.12659/msm.896048.
- 16) Agodi A, Barchitta M, Maugeri A, Basile G, Zamboni M, Bernardini G, Corona D, Veroux M. Unveiling the Role of DNA Methylation in Kidney Transplantation: Novel Perspectives toward Biomarker Identification. *Biomed Res Int*. 2019 15;2019:1602539.
- 17) Palmucci S, Mammino L, Caltabiano DC, Costanzo V, Foti PV, Mauro LA, Farina R, Profitta ME, Sinagra N, Ettore GC, Veroux M, Basile A. Diffusion-MR in kidney transplant recipients: is diuretic stimulation a useful diagnostic tool for improving differentiation between functioning and non-functioning kidneys? *Clin Imaging*. 2019 Jan-Feb;53:97-104. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.10.003. Epub

- 18) Veroux M, Giuffrida G, Lo Bianco S, Cannizzaro MA, Corona D, Giaquinta A, Palermo C, Carbone F, Carbonaro A, Cannizzaro MT, Gioco R, Veroux P. Thyroid disease and cancer in kidney transplantation: a single-center analysis. *BMC Surg.* 2019 Apr 24;18(Suppl 1):80. doi: 10.1186/s12893-018-0408-1.
- 19) Oriol I, Sabé N, Tebé C, Veroux M, Boin IFSF, Carratalà J. Clinical impact of culture-positive preservation fluid on solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando).* 2018 Apr;32(2):85-91.
- 20) Pistorio ML, Veroux M, Sinagra N, Basile G, De Pasquale C. Alexithymia in Kidney Transplantation Patients. *Transplant Proc.* 2017 May;49(4):642-645.
- 21) De Pasquale C, Veroux M, Sinagra N, Sanfiorenzo A, Sanzone A, Trigona C, Giaquinta A, Veroux P, Pistorio ML. Patterns of Personality in Living Kidney Donors. *Transplant Proc.* 2016 Mar;48(2):319-22. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.057. PMID: 27109945.
- 22) De Pasquale C, Veroux M, Fornaro M, Sinagra N, Basile G, Gozzo C, Santini R, Costa A, Pistorio ML. Psychological perspective of medication adherence in transplantation. *World J Transplant.* 2016 Dec 24;6(4):736-742.
- 23) Gioco R, Corona D, Agodi A, Privitera F, Barchitta M, Giaquinta A, Alba I, D'Errico S, Pinto F, De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux P, Veroux M. De Novo Cancer Incidence and Prognosis After Kidney Transplantation: A Single Center Analysis. *Transplant Proc.* 2019 Nov;51(9):2927-2930.
- 24) Veroux M, Zerbo D, Basile G, Gozzo C, Sinagra N, Giaquinta A, Sanfiorenzo A, Veroux P. Simultaneous Native Nephrectomy and Kidney Transplantation in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *PLoS One.* 2016 3;11(6):e0155481. doi: 10.1371/journal.pone.0155481.

- 25) Veroux M, Bottino R, Santini R, Bertera S, Corona D, Zerbo D, Li Volti G, Ekser B, Puzzo L, Raffaele M, Lo Bianco S, Giaquinta A, Veroux P, Vanella L. Mesenteric lymph nodes as alternative site for pancreatic islet transplantation in a diabetic rat model. *BMC Surg.* 2019 Apr 24;18(Suppl 1):126.
- 26) Ardita V, Veroux M, Zerbo D, D'Arrigo G, Caglià P, Veroux P. Non-mycotic anastomotic pseudoaneurysm of renal allograft artery. Case Report. *Ann Ital Chir.* 2016 Jun 20;87:S2239253X16025081.
- 27) De Marco E, Corona D, Origlio F, Giuffrida G, Gioco R, Palermo C, Privitera F, Giaquinta A, Ilari A, D'Errico S, Pinto F, Carbone F, Carbonaro A, Veroux P, Veroux M. Impact of Incidental Findings During the Evaluation of Live Kidney Donors on Post-Transplant Outcomes: A Single Center Analysis. *Transplant Proc.* 2019 Nov;51(9):2906-2909. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.097.
- 28) Veroux M, Ardita V, Zerbo D, Caglià P, Palmucci S, Sinagra N, Giaquinta A, Veroux P. First Case Report of Acute Renal Failure After Mesh-Plug Inguinal Hernia Repair in a Kidney Transplant Recipient. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(13):e3199.
- 29) Veroux M, Zerbo D, Palmucci S, Sinagra N, Giaquinta A, Veroux P. Simultaneous Nephrectomy and Ipsilateral Dual Kidney Transplantation in Patients With Autosomal Polycystic Kidney Disease. *Transplantation.* 2016 Jan;100(1):e3-4. doi: 10.1097/TP.0000000000000982. PMID: 26502372.
- 30) Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Gerbino M, Todeschini P, Perrino ML, Manzione AM, Piredda GB, Gnappi E, Caputo F, Montagnino G, Bellizzi V, Di Loreto P, Martino F, Montanaro D, Rossini M, Castellino S, Biolcati M, Fassio F, Loi V, Parisi S, Versino E, Pani A, Todros T; Italian Study Group on Kidney and Pregnancy of the Italian Society of

Nephrology. Pregnancy outcomes after kidney graft in Italy: are the changes over time the result of different therapies or of different policies? A nationwide survey (1978-2013).

Nephrol Dial Transplant. 2016 Nov;31(11):1957-1965.

- 31) Vistoli F, Furian L, Maggiore U, et al. COVID-19 and kidney transplantation: an Italian Survey and Consensus [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *J Nephrol*. 2020;1-14. doi:10.1007/s40620-020-00755-8
- 32) Corona D, Ekser B, Gioco R, et al. Heme-Oxygenase and Kidney Transplantation: A Potential for Target Therapy?. *Biomolecules*. 2020;10(6):E840.
- 33) Pistorio ML, De Pasquale C, Veroux M, Martinelli V, Giaquinta A, Veroux P. Critical Behavior and Psychopathologic Variables of the Parent-Child Couple in Living Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2020;52(5):1539-1543. doi:10.1016/j.transproceed.2020.03.003
- 34) De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux M, Martinelli V, Giaquinta A, Veroux P. Study of Defense Mechanisms in Kidney Transplanted Subjects. *Transplant Proc*. 2020;52(5):1570-1576. doi:10.1016/j.transproceed.2020.02.076
- 35) De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux M, et al. Psychological and Psychopathological Aspects of Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2020;11:106.
- 36) De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux M, et al. Nonverbal Communication and Psychopathology in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2019;51(9):2931-2935. doi:10.1016/j.transproceed.2019.05.021

5) Progettualità future

L'attività di ricerca si svolgerà prevalentemente nello studio di nuovi marcatori di malattia e di progression della manifestazioni cliniche della malattia di Fabry. Il Centro di Ricerca sta sviluppando progetti di ricerca

per lo studio di nuove metodiche diagnostiche per lo diagnosi precoce della malattia di Fabry e soprattutto per predire l'outcome di questi pazienti.

Il Centro di Ricerca inoltre sta sviluppando nuovi progetti per la valutazione del rigetto cronico nei pazienti trapiantati di rene e per la valutazione della progression della malattia policistica nei trapiantati di rene. Inoltre il Centro è coinvolto nei trial multicentrici per lo sviluppo di nuovi farmaci immunosoppressori.

F.to

Prof. Massimiliano Veroux

Direttore

**Centro di Ricerca Multidisciplinare per la diagnosi e la terapia della
malattia di Fabry e per I Trapianti d'organo**