

Mario PIRISI

Nato a Nuoro, residente a Novara
Professore ordinario
MED/09 Medicina interna

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Tel.: 0321 373 3847 Fax: 0321 620 421
E-mail: mario.pirisi@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 2000-2003: Professore straordinario; 2003-2009: Professore ordinario.

INSEGNAMENTI. 2000-2005: Gastroenterologia; 2002-2004: Immunologia clinica; 2002-2005: Malattie infettive, 2002-2009: Medicina interna; 2005-2009: Semeiotica medica.

CURRICULUM. Si laurea in Medicina e Chirurgia (110/110 e lode) presso l'Università di Sassari nel 1981. Nel 1985 ottiene la Specializzazione in Gastroenterologia e endoscopia digestiva (70/70) presso lo stesso Ateneo. Nel biennio 1987-88 è Research Fellow presso la Burnet Clinical Research Unit, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research. Dal 1990 al 2000 è Ricercatore presso l'Università di Udine, sotto la direzione del Prof E. Bartoli; dal 1996 al 2000 è responsabile del Servizio di Epatologia e trapianto del fegato. Dal 2000 è Professore straordinario, quindi dal 2003 ordinario, di Medicina Interna presso l'Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro". Dal 2006 Direttore del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale. È inoltre autore di oltre 500 pubblicazioni, tra cui 114 internazionali in extenso per un IF cumulativo (ISI 2008) >450.

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Storia naturale delle epatiti virali croniche; fattori prognostici della cirrosi e dell'epatocarcinoma; complicazioni mediche dopo trapianto del fegato; danno immuno-mediato e citochine pro-infiammatorie; risposta immunologica alle neoplasie.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

1) Localizzazione intracellulare della proteina del core HCV. La proteina core HCV sembrerebbe essere coinvolta in plurimi processi patogenetici, che includono la carcinogenesi e la steatosi epatica. Come questa proteina concorra allo sviluppo di malattia non è del tutto chiarito, ma si ipotizza che vi sia un'interazione tra le lipoproteine e le particelle virali nel sangue; ciò avrebbe a che fare con il meccanismo di trasporto del virus nella circolazione sanguigna e con l'ingresso nell'epatocita. Dati in letteratura, peraltro, suggeriscono che vi possa essere una diretta interazione tra proteine virali e sintesi delle apolipoproteine all'interno degli epatociti. In letteratura è peraltro discussa la localizzazione cellulare della proteina, esclusivamente citoplasmatica secondo alcuni o anche nucleare secondo altri. Questa discrepanza è in parte correlata alle dimensioni del trascritto studiato, infatti, oltre alla forma matura (19-21 kD), sono state descritte altre 3 forme derivanti da splicing cellulari successivi. A favore della localizzazione nucleare è la presenza, nella regione N-terminale, di tre sequenze di localizzazione nucleare. In una prima fase dello studio è stata analizzata la localizzazione della forma matura della proteina in cellule Huh7 trasfettate. Si è così potuto verificare la sua localizzazione citoplasmatica in associazione alle gocce lipidiche, grazie ad una doppia colorazione con una sonda specifica per gli lipidi neutri costituenti le goccioline di grasso citoplasmatiche (BODIPY 493/503). sono state successivamente prodotte quattro forme tronche della proteina (a livello degli amminoacidi 120, 140, 163 e 172) fuse con la green fluorescence protein. si è potuto così verificare che le forme di 120 e 140 si localizzano esclusivamente a livello nucleare, e colocalizzano con la fosfoproteina nucleolare nucleolina e B23, mentre le forme di 163 e 172 aa hanno una doppia localizzazione, nucleare e citoplasmatica con le goccioline di grasso.

2) Inibitori della calcineurina e fibrogenesi epatica. Negli ultimi anni è stato osservato un decorso di malattia di dieci volte più rapido in pazienti affetti da epatite C e sottoposti a trapianto di fegato, rispetto ai pazienti HCV positivi non trapiantati, tanto da sviluppare una grave forma di cirrosi a soli 5 anni di distanza dall'intervento. A questo proposito è stato recentemente suggerito un possibile ruolo del trattamento immunosoppressivo nella variabilità della storia naturale dell'epatite C ricorrente dopo trapianto. In particolare ha suscitato interesse un possibile effetto del tipo di inibitore della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) scelto nel regime immunosoppressivo. Un primo scopo del presente studio è verificare in vitro gli effetti della ciclosporina (CSA) e tacrolimus (FK506) sull'espressione di alcuni fattori coinvolti nel processo di fibrogenesi quali il Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) e l'endotelina (END). L'espressione dell'END nelle HuH7 esposte a CSA aumentava di 1.4 \pm 0.4 volte tra le 4,5 e le 9 ore, per ritornare lentamente al livello basale alle 24 ore; l'andamento non differiva in modo significativo quando le cellule venivano esposte a FK506. L'espressione del TGF- β 1 nelle cellule LX2 rimaneva costante nelle prime 12 ore e raggiungeva un picco 1.8 \pm 0.5 alle 24 ore. Infine l'alcun cambiamento significativo nell'espressione del TGF- β 1 nelle HuH7 e di END nelle LX2 durante l'intero tempo si osservazione sperimentale. Questi dati supportano l'ipotesi che gli inibitori della calcineurina possano favorire lo sviluppo di fibrosi attraverso meccanismi diversi su epatociti e cellule stellate. In presenza di inibitori della calcineurina gli epatociti potrebbero rilasciare endotelina che a sua volta stimolerebbe l'espressione di TGF- β 1 da parte delle cellule stellate, espressione peraltro stimolata anche attraverso vie endotelina-indipendenti.

3) Ruolo dell'immunità innata e del sistema interferone nella reinfezione da virus dell'epatite C nel fegato trapiantato. Nel campo del trapianto di fegato, un argomento di sempre maggiore importanza riguarda gli effetti sul graft della reinfezione da virus dell'epatite C, che è universale ed è associata a riduzione della sopravvivenza di organo e paziente. L'evoluzione severa dell'epatite C ricorrente è predetta dallo staging in biopsie protocolari eseguite così presto come appena un anno dopo l'intervento chirurgico. Tra i fattori di rischio per una forma severa di epatite C ricorrente, la ricerca ha evidenziato a) l'uso di alte dosi di steroidi, per controllare il rigetto; b) il sesso del ricevente; c) l'età del donatore. Tutti questi fattori influenzano in modo significativo qualità e quantità di un aspetto fino ad oggi negletto nella immunologia dei trapianti, vale a dire l'immunità innata che sembra giocare un ruolo importante sia nella difesa contro le infezioni che nella genesi del rigetto acuto, due condizioni che molti ritengono strettamente associate nell'epatite C ricorrente nel graft. Il presente studio vuole verificare l'ipotesi che la risposta del graft, in termini di espressione delle vie molecolari attivate nel sistema interferone, possa essere: a) funzione dell'età del donatore e del ricevente; b) fattore di maggiore o minore progressione fibrotica nel primo anno post-trapianto di fegato per epatite cronica C. A tal fine è stata valutata l'espressione di geni interferon-inducibili su RNA estratto da una piccola parte del tessuto epatico prelevato tramite agobiopsia epatica percutanea, eseguita (in media) alla terza settimana post-trapianto da 30 pazienti sottoposti a trapianto di fegato (OLT) per diverse eziologie rispetto a 4 soggetti di controllo. Sono stati valutati tramite PCR realtime i geni: 2'-5' oligoadenylate synthase (OAS), protein kinase (PKR), myxovirus resistance protein (MxA), interferon- γ inducible protein 16 (IFI16), and interferon regulatory factor 7 (IRF7). I soggetti OLT-HCV positive avevano un incremento dell'espressione di MxA significativamente maggiore (ratio 8.1 vs. 3.0, p= 0.014), OAS (8.5 vs. 1.5, p=0.001), and PKR (1.6 vs. 0.9, p=0.044) rispetto ai pazienti OLT-HCV negativi.

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI.

1. Bitetto D, Fabris C, Falletti E, Fornasiere E, Fumolo E, Fontanini E, Cussigh A, Occhino G, Baccarani U, Pirisi M, Toniutto P. Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation. *Liver Int* 2009.
2. Bolamperti L, Leone MA, Stecco A, Reggiani M, Pirisi M, Carriero A, Monaco F. Myeloneuropathy due to copper deficiency: clinical and MRI findings after copper supplementation. *Neurol Sci* 2009.

3. Borgogna C, Toniutto P, Smirne C, Azzimonti B, Ritta M, Avellini C, Fabris C, Landolfo S, Gariglio M, Pirisi M. Expression of the interferon-inducible proteins MxA and IFI16 in liver allografts. *Histopathology* 2009;54:837-46.
4. Fabris C, Toniutto P, Bitetto D, Fattovich G, Falleti E, Fontanini E, Cussigh A, Minisini R, Occhino G, Pirisi M. Gene polymorphism at the interleukin 6 -174 G > C locus affects the outcome of chronic hepatitis B. *J Infect* 2009;59:144-5.
5. Stratta P, Bruschetta E, Minisini R, Barbe MC, Cornella C, Tognarelli G, Cena T, Magnani C, Fenoglio R, Toffolo K, Airoidi A, Pirisi M. Prevalence and clinical relevance of occult hepatitis B virus infection in patients on the waiting list for kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:1132-7.
6. Fabris C, Smirne C, Fangazio S, Toniutto P, Burlone M, Minisini R, Bitetto D, Falleti E, Cerutti A, Pirisi M. Influence of angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism on clinical and histological correlates of chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2009;39:795-804.
7. Rossi D, Sala L, Minisini R, Fabris C, Falleti E, Cerri M, Burlone ME, Toniutto P, Gaidano G, Pirisi M. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naive patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009;50:604-11.
8. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, Voiculescu M, Guido M, Bourliere M, Noventa F, Alberti A. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821-7.
9. Toniutto P, Minisini R, Fabris C, De Feo T, Marangoni F, Burlone M, Avellini C, Bitetto D, Fornasiere E, Fumolo E, Baccarani U, Pirisi M. Occult hepatitis B virus infection in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: relationship with donor age and fibrosis progression. *Clin Transplant* 2009;23:184-90.
10. Stratta P, Smirne C, Fangazio S, Cornella C, Lazzarich E, Minisini R, Toniutto P, Fabris C, Barbe C, Pirisi M. ACE genotype, body weight changes and target organ damage in renal transplant recipients. *J Nephrol* 2008;21:879-86.
11. Fabris C, Toniutto P, Falleti E, Fontanini E, Cussigh A, Bitetto D, Fornasiere E, Fumolo E, Avellini C, Minisini R, Pirisi M. MTHFR C677T polymorphism and risk of HCC in patients with liver cirrhosis: role of male gender and alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:102-7.
12. Toniutto P, Fabris C, Bitetto D, Fumolo E, Fornasiere E, Pirisi M. R-1626, a specific oral NS5B polymerase inhibitor of hepatitis C virus. *IDrugs* 2008;11:738-49.
13. Toniutto P, Fabris C, Bitetto D, Fornasiere E, Fumolo E, Rapetti R, Pirisi M. Antiviral treatment in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis awaiting liver transplantation. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:599-603.
14. Pirisi M, Krenegli M, Valente G. Granulocytic sarcoma of the skin. *CMAJ* 2008;179:727.
15. Falleti E, Fabris C, Toniutto P, Fontanini E, Cussigh A, Bitetto D, Fornasiere E, Avellini C, Minisini R, Pirisi M. TGF-beta1 genotypes in cirrhosis: relationship with the occurrence of liver cancer. *Cytokine* 2008;44:256-61.
16. Toniutto P, Fabris C, Fumolo E, Bitetto D, Fornasiere E, Falleti E, Rapetti R, Minisini R, Pirisi M. Prevalence and risk factors for delayed adrenal insufficiency after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1014-9.
17. Di Leo E, Magnolo L, Bertolotti M, Bourbon M, Carmo Pereira S, Pirisi M, Calandra S, Tarugi P. Variable phenotypic expression of homozygous familial hypobetalipoproteinaemia due to novel APOB gene mutations. *Clin Genet* 2008;74:267-73.
18. Fabris C, Smirne C, Toniutto P, Colletta C, Rapetti R, Minisini R, Falleti E, Leutner M, Pirisi M. Usefulness of six non-proprietary indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:253-9.
19. Colletta C, Smirne C, Marini C, Pirisi M. Liver biopsy and noninvasive alternatives in relationship to the duration of antiviral treatment for hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:219-

Orario di Ricevimento

(Lun) dalle ore 15 alle 17, AOU Maggiore
della Carità Pad. E, tel. 03213733847