

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

DOTTORATO DI RICERCA IN BIOLOGIA E PATOLOGIA MOLECOLARE
DIPARTIMENTO DI MEDICINA SPERIMENTALE
CICLO XIX

MALATTIE INFIAMMATORIE DEL COLON E DEL
PANCREAS E LORO ASSOCIAZIONI GENETICHE

Coordinatore:
Prof. Giancarlo Gazzola

Dottorando:
Simone Bertolini

*A tutti coloro che hanno creduto in me
sempre e nonostante tutto*

INDICE

RIASSUNTO	pag. 1
1 INTRODUZIONE	pag. 3
1.1 IL PANCREAS	pag. 3
1.1a EMBRIOLOGIA	pag. 3
1.1b MALFORMAZIONI CONGENITE DEL PANCREAS	pag. 6
<u>Agenesia e ipoplasia pancreatiche</u>	pag. 6
<u>Pancreas anulare</u>	pag. 7
<u>Pancreas divisum</u>	pag. 8
<u>Pancreas aberrante o ectopico</u>	pag. 9
1.1c ANATOMIA	pag. 9
1.1d FISILOGIA	pag. 12
<u>Pancreas Esocrino</u>	pag. 12
<u>Pancreas Endocrino</u>	pag. 21
1.2 LE MALATTIE INFIAMMATORIE DEL PANCREAS	pag. 23
1.2a PANCREATITE ACUTA	pag. 23
<u>Definizione</u>	pag. 23
<u>Epidemiologia</u>	pag. 23
<u>Classificazione</u>	pag. 24
<u>Eziologia</u>	pag. 26

<u>Fisiopatologia</u>	pag. 29
<u>Anatomia patologica</u>	pag. 33
<u>Presentazione clinica</u>	pag. 34
<u>Diagnosi</u>	pag. 35
<u>Definizione della severità</u>	pag. 38
<u>Complicazioni</u>	pag. 41
<u>Terapia</u>	pag. 44
1.2b PANCREATITE ACUTA RICORRENTE	pag. 47
<u>Definizione</u>	pag. 47
<u>Epidemiologia</u>	pag. 47
<u>Eziologia</u>	pag. 48
<u>Ruolo della genetica</u>	pag. 52
<u>Approccio al paziente affetto da pancreatite acuta ricorrente</u>	pag. 55
1.2c PANCREATITE CRONICA	pag. 57
<u>Definizione</u>	pag. 57
<u>Epidemiologia</u>	pag. 57
<u>Classificazione</u>	pag. 59
<u>Eziologia e patogenesi</u>	pag. 63
<u>Anatomia patologica</u>	pag. 79
<u>Clinica, complicazioni e terapia</u>	pag. 80
1.3 MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN 1 (MCP1)	pag. 89

1.3a IL RUOLO DI MCP1 NELLA PANCREATITE ACUTA	pag. 89
<u>Il polimorfismo -2518A/G</u>	pag. 90
1.3b IL RUOLO DI MCP1 NELLA PANCREATITE CRONICA	pag. 92
<u>Il polimorfismo -2518A/G</u>	pag. 93
1.4 GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE Theta 1	pag. 94
1.5 CENNI DI FISIOLOGIA DELL'INTESTINO	pag. 96
1.5a INTESTINO TENUE	pag. 96
<u>Attività motoria</u>	pag. 96
<u>Attività digestiva e di assorbimento</u>	pag. 97
<u>Attività endocrina</u>	pag. 98
1.5b INTESTINO CRASSO	pag. 99
<u>Attività assorbente</u>	pag. 99
<u>Attività secretoria</u>	pag. 99
<u>Attività motoria</u>	pag. 100
1.5c ATTIVITÀ IMMUNOLOGICA DELL'INTESTINO SAÑO	pag. 100
1.6 PRINCIPALI PROTEINE COINVOLTE NELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA INTESTINALE	pag. 103
1.6a TOLL LIKE RECEPTORS (TLRs)	pag. 103
1.6b NOD1 E NOD2	pag. 104
1.6c INTERLEUCHINA 1 (IL1)	pag. 106
1.6d TUMOR NECROSIS FACTOR α (TNF α)	pag. 106
1.7 MORBO DI Crohn E RETTOCOLITE ULCEROSA	pag. 109

1.7a DEFINIZIONE	pag. 109
1.7b EPIDEMIOLOGIA	pag. 109
1.7c FISIOPATOLOGIA	pag. 110
<u>Morbo di Crohn</u>	pag. 111
<u>Rettocolite ulcerosa</u>	pag. 114
1.7d EZIOLOGIA	pag. 116
<u>Fattori ambientali</u>	pag. 116
<u>Fattori Genetici</u>	pag. 121
1.7e ANATOMIA PATOLOGICA	pag. 126
<u>Morbo di Crohn</u>	pag. 126
<u>Rettocolite ulcerosa</u>	pag. 128
1.7f PRESENTAZIONE CLINICA	pag. 130
<u>Morbo di Crohn</u>	pag. 130
<u>Rettocolite ulcerosa</u>	pag. 132
1.7g MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI	pag. 132
<u>Manifestazioni muscolo-scheletriche</u>	pag. 133
<u>Manifestazioni cutanee</u>	pag. 135
<u>Manifestazioni oculari</u>	pag. 135
<u>Manifestazioni ematologiche</u>	pag. 136
<u>Manifestazioni epatiche e delle vie biliari</u>	pag. 136
1.7h DIAGNOSI	pag. 136
<u>Morbo di Crohn</u>	pag. 136

<u>Rettocolite ulcerosa</u>	pag. 140
1.7i COMPLICAZIONI	pag. 141
<u>Morbo di Crohn</u>	pag. 141
<u>Rettocolite ulcerosa</u>	pag. 142
1.7j TERAPIA	pag. 145
2 ISCOPO DEL LAVORO	pag. 149
3 PAZIENTI, MATERIALI E METODI	pag. 150
3.1 PAZIENTI E CONTROLLI	pag. 150
3.1a PANCREATITE ACUTA	pag. 150
3.1b PANCREATITE ACUTA RICORRENTE	pag. 152
3.1c PANCREATITE CRONICA	pag. 152
3.1d MORBO DI Crohn	pag. 153
3.1e RETTOCOLITE ULCEROSA	pag. 154
3.1f POPOLAZIONE DI CONTROLLO	pag. 155
3.2 MATERIALI E METODI	pag. 155
3.2a ESTRAZIONE DI DNA GENOMICO	pag. 155
3.2b REAZIONE A CATENA DELLA POLIMERASI (PCR)	pag. 155
3.2c ANALISI DEL POLIMORFISMO DEI FRAMMENTI DI RESTRIZIONE	pag. 158
3.3 ANALISI STATISTICA	pag. 159
4 RISULTATI	pag. 160
4.1 MCP1 E PATOLOGIE PANCREATICHE	pag. 160

4.1a PANCREATITE ACUTA	pag. 160
4.1b PANCREATITE ACUTA RICORRENTE	pag. 162
4.1c PANCREATITE CRONICA	pag. 164
4.2 MCP1 E MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI	pag. 166
4.2a MORBO DI Crohn	pag. 166
4.2b RETTOCOLITE ULCEROSA	pag. 168
4.3 GSTT1 E PATOLOGIE PANCREATICHE	pag. 169
4.4 NOD2/CARD15 E MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI	pag. 170
4.4a MORBO DI Crohn E MUTAZIONI DI NOD2/CARD15	pag. 170
4.4b RETTOCOLITE ULCEROSA E MUTAZIONI DI NOD2/CARD15	pag. 178
5 DISCUSSIONE	pag. 182
5.1 MALATTIE INFIAMMATORIE PANCREATICHE	pag. 182
5.2 MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI	pag. 186
6 CONCLUSIONI	pag. 188
7 TABELLE	pag. 189
8 BIBLIOGRAFIA	pag. 267