

Periodico on-line dell'Associazione Italiana Malati di Osteodistrofia di Paget (A.I.P.)

Assegnati Due Prestigiosi Premi di Ricerca sulla Malattia di Paget a Ricercatori Italiani

Nel mese di Settembre 2009 sono stati assegnati due prestigiosi premi di ricerca sulla malattia ossea di Paget a due ricercatori italiani impegnati personalmente nell'attività di ricerca e nell'assistenza ai malati. Si tratta della Dott.ssa Daniela Merlotti e del Dr. Luigi Gennari del dell'Università di Siena (nella foto insieme al Prof. Henry Bone, presidente dell'Advisory Medical Panel della Paget Foundation).

La Dott.ssa Merlotti ha ricevuto lo Young Investigator Award da parte della *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) nell'ambito del congresso annuale che si è svolto quest'anno a Denver, Colorado (USA) nei giorni 11-15 Settembre. Si tratta di un importante premio assegnato ogni anno dalla società americana a giovani ricercatori impegnati nella ricerca sul metabolismo osseo. La Dott.ssa Merlotti è stata premiata per i dati presentati al suddetto congresso sugli "Effetti a lungo termine dei bisfosfonati per via endove-



nosa nella Malattia ossea di Paget ed interazione con le mutazioni del gene SQSTM1". Tale studio ha mostrato come i pazienti pagetici portatori di mutazioni del gene SQSTM1 richiedano una terapia con bisfosfonati per via endovenosa più potente per ottenere la remissione biochimica della malattia, valutata tramite la misurazione della fosfatasi alcalina totale.

Il Dr. Luigi Gennari ha invece ricevuto, sempre a Denver nel Settembre 2009, il premio di Ricerca della Paget Foundation Americana per il progetto intitolato "Studio genetico mediante tecnica di linkage del tumore a cellule giganti associato alla malattia ossea di Paget". Anche in questo caso si tratta di un prestigioso premio che la

Paget Foundation, in collaborazione con la ASBMR, conferisce ai ricercatori per sostenere la loro ricerca circa i vari aspetti fisiopatologici della Malattia di Paget. Il tumore a cellule giganti è una complicanza rara ma estremamente grave della malattia di Paget che si presenta nella maggior parte dei casi in pazienti provenienti dalla Campania (sono stati descritti finora meno di 100 casi in tutto il mondo). Tale progetto ha lo scopo di cercare di identificare i possibili geni responsabili di questa particolare patologia e di comprendere meglio la fisiopatologia di questa rara forma tumorale che si associa alla osteodistrofia pagetica. Saranno valutati anche eventuali altri fattori scatenanti oltre la componente genetica.

Volume 3, Numero 1

Dicembre 2009

Notizie di rilievo:

- Assegnati a Ricercatori Italiani due Premi di Ricerca sulla Malattia Ossea di Paget
- Aggiornamenti Scientifici sulla Malattia di Paget (Congressi NARPD e ASBMR 2009)
- Nuove Evidenze sulla Genetica della Malattia Ossea di Paget in Italia
- Al Via lo Studio ZiPP sulla Prevenzione del Paget

Sommario:

Premi di Ricerca Malattia di Paget	1
Resoconto attività congressuali 2009	2
Genetica della Malattia di Paget in Italia	3
Avvisi Importanti	4

Aggiornamenti Scientifici Internazionali 2009

Nel corso dell'anno 2009 si sono svolti due importanti Congressi Internazionali che si sono occupati degli aggiornamenti scientifici riguardanti la malattia ossea di Paget.

Nei giorni 8 e 9 Luglio si è svolto ad Oxford (UK) presso il St. Catherine College l'International Symposium on Paget's Disease of Bone che ha visto la partecipazione dei maggiori esperti internazionali in questo campo. Il congresso si è aperto il giorno 8 Luglio con il saluto del prof. Graham Russell quale chairman del comitato Scientifico e con una lettura di Sir Julian Paget, pronipote di Sir James Paget, lo studioso che descrisse per primo l'osteodistrofia pagetica, il quale ha fatto un excursus sulla vita del suo famoso avo. Il giorno seguente la sessione mattutina si è aperta con varie letture sugli aspetti fisiopatologici della malattia ossea di Paget, in particolare sono stati mostrati i dati epidemiologici esistenti in letteratura (T. Cundy), le evidenze delle basi genetiche della malattia (W. Van Hul), ed i dati sperimentali forniti dai modelli animali (S. Ralston) e cellulari (D. Roodman) che in questi ultimi anni hanno fornito degli elementi essenziali per comprendere meglio i meccanismi scatenanti e le cause della osteodistrofia di Paget. E' poi seguita una sezione di comunicazioni orali dove i maggiori gruppi di ricerca del settore hanno mostrato i risultati dei loro ultimi studi sperimentali sia su modelli animali che cellulari sottolineando l'estrema complessità della patogenesi della malattia e confermando alcuni dati già presenti in letteratura. In particolare il Dr. Gennari ha presentato i dati circa l'eterogeneità geografica delle differenti mutazioni del gene SQSTM1 nella più ampia popolazione di sog-



getti pagetici mai analizzati prima d'ora risultato di uno studio multicentrico in corso da alcuni anni. La sessione pomeridiana è stata invece totalmente dedicata al trattamento della malattia di Paget iniziando con una lettura che ha riassunto i dati circa l'efficacia della terapia con bisfosfonati, i farmaci comunemente utilizzati nei pazienti pagetici per controllare l'attività biochimica di malattia e la sintomatologia dolorosa. Il prof. Reid ha poi presentato i dati di uno studio durato 5 anni che ha confrontato lo zoledronato per via endovenosa con il risedronato per via orale, confermando la maggiore efficacia dello zoledronato rispetto al risedronato anche a lungo termine. La giornata si è poi conclusa con una sezione di comunicazioni orali sempre sul trattamento nel corso della quale sono stati mostrati dalla Dott.ssa Merlotti i dati circa l'efficacia del neridronato sia per via endovenosa che per via intramuscolare nel trattamento dei pazienti pagetici. Infine il dr. Nicholson (Australia) ha mostrato che anche l'alendronato per via orale è in grado di controllare l'attività di malattia a lungo termine.



Nei giorni 11-15 Settembre si è invece tenuto il Congresso Annuale dell'American Society for Bone and Mineral Research che quest'anno

si è svolto a Denver, Colorado (USA). Come ogni anno, questo importante congresso ha visto la partecipazione di numerosi ricercatori da tutto il mondo che si occupano di ricerca sperimentale e clinica nell'ambito delle malattie metaboliche dello scheletro, fra le quali l'osteoporosi e la malattia ossea di Paget. I ricercatori neozelandesi hanno fornito importanti dati sperimentali sul ruolo degli osteoblasti (le cellule che costruiscono osso nuovo) nello sviluppo della malattia di Paget. Queste cellule derivate da colture di tessuti pagetici sono meno differenziate e producono meno sostanze tipiche rispetto alle cellule dei tessuti sani. Altri studi del gruppo del Prof. Roodman hanno invece confermato che gli osteoclasti (le cellule che distruggono l'osso vecchio) pagetici sono iper responsivi ad alcuni fattori come la IL-6 e la vitamina D ed esprimono alcune proteine tipiche del virus del morbillo. Il gruppo del Prof. Ralston ha invece confermato che la mutazione P3-92L del gene SQSTM1 (la più comune) è in grado di indurre nel topo un quadro clinico simile al morbo di Paget. Sono stati poi presentati i dati sull'analisi delle mutazioni del gene SQSTM1 in vaste casistiche di pazienti dimostrando che esistono varie mutazioni e che i soggetti mutati hanno generalmente una forma più aggressiva della malattia. Infine sono stati presentati sia i dati italiani sull'efficacia a lungo termine dei bisfosfonati per via endovenosa (in particolare neridronato e zoledronato) anche in relazione alle mutazioni del gene SQSTM1 sia i dati sull'efficacia a lungo termine dello zoledronato rispetto al risedronato per via orale nel mantenere la remissione biochimica della malattia valutata mediante misurazione della fosfatasi alcalina.

Nuove Evidenze sulla Genetica della Malattia di Paget in Italia

In un precedente numero di AIP NEWS (1, 1, 2007) avevamo approfondito gli aspetti genetici della malattia di Paget, riferendosi in particolar modo alle mutazioni del gene del sequestosoma1 (SQSTM1) che sono state descritte in circa il 40-50% dei casi familiari ma anche nel 5-15% dei casi sporadici, nei quali cioè non è documentata una chiara predisposizione familiare. Questo gene codifica per una proteina che è importante per la proliferazione e l'attività degli osteoclasti, le cellule che riassorbono il tessuto osseo e che sono iper-attive in corso di malattia di Paget. Fino ad oggi, gran parte delle informazioni derivavano da studi su ampie casistiche di pazienti provenienti prevalentemente dai paesi di origine anglosassone. Negli ultimi due anni sono emersi dati più precisi sulla popolazione italiana. In particolare, sono in fase di pubblicazione i dati relativi all'analisi mutazionale del gene SQSTM1 in un ampio campione di pazienti italiani con malattia ossea di Paget. Lo studio è stato in parte finanziato dalla AIP in collaborazione con l'istituto

Buzzati Traverso del CNR di Napoli (Dr Fernando Gianfrancesco) e ha coinvolto circa 600 casi di malattia ossea di Paget afferenti ai 3 principali centri nazionali di riferimento per la patologia (Torino, Siena e Napoli). In questo studio (che coinvolge il più esteso campione di pazienti analizzato ad oggi) sono state identificate ben 11 diverse mutazioni del gene SQSTM1. Unitamente ai risultati di un precedente studio Italiano sono state descritte 17 diverse mutazioni di tale gene in Italia, a differenza delle altre nazioni in cui sono presenti solo alcune di esse (od addirittura una sola, la P392L, nel caso della popolazione del Canada). Inoltre tale eterogeneità nella distribuzione delle mutazioni sembra essere particolarmente manifesta nelle regioni del Sud

Italia e soprattutto in Campania, la regione con la più elevata incidenza di malattia di Paget nel nostro Paese. La presenza di particolari mutazioni che comportano maggiori difetti funzionali della proteina del sequestosoma (come ad esempio la mutazione Y383X, descritta quasi esclusivamente in soggetti di origine campana) potrebbe in parte spiegare la maggior gravità della malattia e l'insorgenza precoce, frequentemente osservate in pazienti provenienti da questa regione. Lo studio ha comunque evidenziato che, in aggiunta alle mutazioni del gene SQSTM1, vi devono essere altri fattori genetici o probabilmente ambientali che determinano l'insorgenza e probabilmente anche la gravità del quadro clinico della malattia. Tutto ciò sarà alla base di future linee di ricerca promosse dalla AIP in collaborazione con il CNR ed i principali centri di riferimento nazionale.

Dr. Luigi Gennari

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università di Siena

Mutazione	Nord Italia (n=132)	Centro Italia (n=169)	Italia del Sud (n=212)	Isole (n=15)
Y383X	0	0	7 (3.30%)	0
P387L	2 (1.51%)	0	1 (0.47%)	0
P392L	7 (5.30%)	14 (8.28%)	19 (8.96%)	0
E396X	1 (0.76%)	0	3 (1.41%)	0
M401V	0	0	1 (0.47%)	0
M404V	6 (4.55%)	5 (2.96%)	1 (0.47%)	1 (6.67%)
G411S	0	1 (0.59%)	0	0
D423X	1 (0.76%)	0	0	0
G425E	0	1 (0.59%)	3 (1.41%)	0
G425R	0	0	2 (0.94%)	0
A427D	0	0	2 (0.94%)	0

Tabella. Distribuzione delle mutazioni del gene SQSTM1 in Italia. Da notare l'estrema eterogeneità nella distribuzione di tali mutazioni nella popolazione del Sud Italia.

FUTURE PROSPETTIVE DI PREVENZIONE DELL'OSTEODISTROFIA DI PAGET NEI PORTATORI DELLA MUTAZIONE DEL SEQUESTOSOMA (SQSTM1): AL VIA LO STUDIO ZIP

Partirà nei prossimi mesi una sperimentazione clinica multicentrica promossa dall'Università di Edimburgo (UK) con la partecipazione dei principali centri europei, per la prevenzione della malattia nei parenti di primo grado dei pazienti pagetici con mutazione del gene SQSTM1 (prima che siano evidenti segni clinici della patologia). E' infatti ormai accertato che la malattia presenta una forma più grave nei pazienti con mutazioni di tale gene e che spesso la diagnosi viene effettuata in fase tardiva, quando sono già presenti le complicanze. Questo studio valuterà quindi la possibilità di prevenire lo sviluppo dell'osteodistrofia di Paget e delle sue complicanze con una singola infusione endovenosa di acido zoledronico nei soggetti a rischio. Potranno partecipare allo studio anche pazienti Italiani.

Per informazioni potete contattare il Dr Luigi Gennari e la dr.ssa Daniela Merlotti (Tel 0577 585364)

Periodico on-line dell'Associazione
Italiana Malati di Osteodistrofia di
Paget (A.I.P.)

Sezione di Medicina Interna, e Patologia Speciale
Medica.

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze
Endocrino- Metaboliche e Biochimica, Università
degli Studi di Siena.

Policlinico Santa Maria delle Scotte,
Viale Bracci 53100 Siena

Tel. +39 0577 585364;

Fax: +39 0577 233480

+39 0577 233446

E-mail osteogene@unisi.it

Website: www.pagetitalia.com

AIUTA LA AIP!!!

...aiuterai te stesso!!!



**ASSOCIAZIONE ITALIANA MALATI
DI OSTEODISTROFIA DI PAGET (A.I.P.)**

Presidente: Sig. Massimo Mantovani
Vice Presidente: Sig.ra Donatella Rustioni
Segretaria: Dott. Daniela Merlotti

Consiglio Direttivo: Prof. Ranuccio Nuti
Sig. Luciano Casini
Dott. Luigi Gennari
Prof. Giuseppe Martini
Dott. Daniela Merlotti

Comitato Scientifico: Prof. Ranuccio Nuti (Siena)
Prof. Silvano Adami (Verona)
Prof. Emilio D'Erasmus (Roma)
Prof. Paolo Filippini (Perugia)
Prof. Carmelo Erio Fiore (Catania)
Prof. Giancarlo Isaia (Torino)
Prof. Giovanni Luisetto (Padova)
Prof. Giuseppe Martini (Siena)
Dott. Luigi Gennari (Siena)
Dott. Giuseppe Mossetti (Napoli)

L'AIP HA BISOGNO DEL TUO CONTRIBUTO!!!



**AUGURI DI
BUON NATALE
A TUTTI E FELICE 2010**

Puoi devolvere il tuo contribu-
to alla società tramite bonifico
bancario a:

*Associazione Italiana Malati Osteodi-
strofia di Paget, Banca Monte dei
Paschi di Siena, Agenzia 4, Filiale
5807, Siena.*

Conto Corrente n° 3802,48

Coordinate bancarie: IT 64 J 01030
14299 000000380248.

Codice Fiscale 92040130525

osteogene@unisi.it