

Bando Premi di Ricerca 2007

L'Associazione Italiana Malati di Osteodistrofia di Paget (AIP) istituisce 3 Premi di Ricerca per ricerche sperimentali o cliniche in Medicina Interna svolte presso strutture universitarie od ospedaliere con particolare riferimento alla Malattia ossea di Paget.

I Premi, riguardanti gli aspetti clinici, epidemiologici e genetici della Malattia ossea di Paget, sono riservati a laureati in Biologia e Medicina e Chirurgia che non abbiano compiuto il 40° anno di età alla data di scadenza del presente bando, che svolgano la propria attività in Italia presso strutture di Medicina.

I Premi di € 2.500 lordi ciascuno sono elargiti dall'Associazione Italiana Malati di Osteodistrofia di Paget. I ricercatori interessati dovranno inviare esclusivamente per e-mail all'indirizzo dell'AIP osteogene@unisi.it, entro il 10 giugno 2007, un file denominato Premi di Ricerca AIP 2007 contenente la seguente documentazione:

1) documento di identità;

2) indirizzo privato e di lavoro completo di telefono, fax, e-mail (ed eventualmente telefono cellulare);

3) curriculum vitae;

4) dichiarazione del referente "senior" del candidato che ne garantisce l'operatività in una struttura di ricerca nel settore (malattia ossea di Paget e/o malattie metaboliche dello scheletro);

5) una essenziale descrizione delle ricerche finora condotte;

6) un elenco delle relative pubblicazioni (comprese eventuali pubblicazioni riguardanti la malattia ossea di Paget);

7) il programma dettagliato del progetto di ricerca, contenente il titolo, il rationale, le metodiche, i risultati attesi e la rilevanza

scientifici dei risultati attesi.

Le pubblicazioni dei candidati, l'attività svolta in passato nonché il programma della nuova ricerca saranno sottoposti al giudizio insindacabile di una Commissione nominata dal Consiglio Direttivo e presieduta dal Presidente dell'Associazione Italiana Malati di Osteodistrofia di Paget.

I vincitori saranno informati direttamente dalla Segreteria dell'Associazione. Essi saranno invitati ad esporre e a discutere i progetti di ricerca in una sessione riservata nell'ambito del Congresso Nazionale Associazione Italiana Malati di Osteodistrofia di Paget che si svolgerà a Siena il 14 e 15 Dicembre 2007.



ASSOCIAZIONE ITALIANA MALATTIA
OSTEODISTROFIA DI PAGET

Volume 2, Numero 1

Gennaio-Aprile 2007

Notizie di rilievo:

- Pubblicato Bando per Premi di Ricerca 2007
- Congresso Nazionale AIP, Siena, 14-15 Dicembre 2007
- Siglato rapporto di Collaborazione con il CNR
- Ottenuto finanziamento dalla Fondazione Banca Monte dei Paschi di Siena
- Anche per il 2007 puoi devolvere il 5 per mille della quota IRPEF alla AIP

Sommario:

Bando Premi di Ricerca 2007	1
Congresso Nazionale AIP	2
Genetica della Malattia ossea di Paget	2
Collaborazione AIP-CNR	3
Avvisi Importanti	4

Congresso Nazionale AIP - Siena, 14-15 Dicembre 2007

Si terrà a Siena, nei giorni 14 e 15 Dicembre 2007, il Congresso Nazionale Associazione Italiana Malati di Osteodistrofia di Paget. Verranno affrontati i vari aspetti della malattia con interventi dei maggiori esperti Nazionali ed Internazionali e verranno presentati i dati recenti di vari studi in corso sulla malattia, le novità

in tema di terapia e diagnostica circa la malattia di Paget. E' inoltre prevista una sessione dedicata ai pazienti durante la quale alcuni esperti saranno a disposizione per tutti gli approfondimenti e le domande proposte.

Per ulteriori informazioni rivolgersi al seguente indirizzo:

Dipartimento di Medicina Interna Scienze Endocrino Metaboliche e Biochimica, Università di Siena, Viale Bracci, 53100 Siena.
Tel. +39 0577-585364
Fax. +39 0577-233446
E-mail: osteogene@unisi.it

Genetica della malattia ossea di Paget

La causa della malattia di Paget è per gran parte sconosciuta. Sono state proposte due principali ipotesi, quella genetica, legata alla presenza di possibili mutazioni, e quella legata a fattori ambientali e/o infettivi. Numerosi studi epidemiologici hanno indicato la presenza di una predisposizione familiare in circa il 15-30 % dei pazienti, suggerendo il possibile ruolo di fattori genetici. E' comunque probabile che la percentuale di casi familiari sia più elevata, poiché la malattia insorge generalmente dopo i 40 anni di età e può rimanere asintomatica per lungo tempo. A tale riguardo, uno studio approfondito in cui sono state effettuate ricerche cliniche dettagliate nei familiari di primo grado di pazienti affetti da malattia di Paget avrebbe dimostrato una familiarità in circa il 40% dei casi. E' stato inoltre calcolato che il rischio di malattia nei parenti di primo grado di soggetti affetti da osteopatia di Paget è di circa 7-10 volte maggiore rispetto ai soggetti che non manifestano familiarità per tale patologia. Comunque, la suscettibilità genetica potrebbe non essere condizione sufficiente per il manifestarsi della malattia senza il concomitante intervento di altri fattori, quali ad esempio quelli legati all'insorgere di una patologia infettiva.

Lo sviluppo di moderne tecnologie di genetica molecolare, ha permesso di individuare numerosi meccanismi responsabili della malattia. Ripetute analisi su famiglie affette dal Paget hanno indicato che, probabilmente, più di un gene è coinvolto nell'eziopatogenesi di questa osteopatia. Fino ad oggi sono stati identificati sette potenziali regioni cromosomiche (loci di suscettibilità) riconducibili all'osteodistrofia di Paget o a rari disordini scheletrici su base familiare che sono stati associati all'osteodistrofia di Paget, soprattutto per la sovrapposizione di alcune caratteristiche cliniche, come nel caso dell'ESH e della FEO, ma risultano differenti sia nella sintomatologia che nella distribuzione dei siti coinvolti (Tabella 1). E' interessante notare come i prodotti di questi geni siano coinvolti nella stessa via di segnale del fattore nucleare kB (NF-kB), implicata nella proliferazione e nella differenziazione degli osteoclasti (Figura 1). Le mutazioni nel gene *TNFRSF11A*, che codifica per il RANK (Attivatore del recettore del NF-kB), sono state le prime ad essere associate alla malattia ossea di Paget. La proteina RANK è un membro della superfamiglia del TNFR (recettore del fattore di necrosi tumorale), fortemente espresso sugli osteoclasti e sui loro precursori ed essenziale per la differenziazione e l'attività osteoclastica. Le mutazioni che interessano il gene del Sequestosoma 1 (*SQSTM1*), nel locus PDB3, rappresentano attualmente la causa maggiore di malattia ossea di Paget e sono state descritte in circa il 30-40% dei casi familiari ed il 10-20% dei casi sporadici in diverse casistiche di pazienti sia in Italia che all'estero (Tabella 2). Si tratta generalmente di mutazioni in eterozigosi (presenti quindi in una sola elica del DNA), ma sono state descritti rari casi di omozigosi, con entrambi gli alleli del gene *SQSTM1* mutati e generalmente associati ad una maggiore gravità della malattia. La più comune, tra queste mutazioni, è rappresentata dalla sostituzione amminoacidica prolina → leucina nel codone 392 (P392L) a livello dell'esone 8 (Figura 2). Le analisi di correlazione delle mutazioni hanno evidenziato che i pazienti in cui si determina la mancata sintesi o la sintesi di una forma troncata della proteina, tendono ad avere una malattia molto più severa ed estesa rispetto ai pazienti con mutazioni legate ad un lieve cambiamento strutturale. Esiste comunque una notevole eterogeneità nelle manifestazioni cliniche della malattia anche in pazienti con la medesima mutazione, persino all'interno della stessa famiglia. Il gene *SQSTM1* codifica per una protei-

Studio	Popolazione	Gene	Mutazione
Gennari L et al. 2000	35 casi sporadici di PDB 5 casi familiari di PDB	<i>TNFRSF11A</i>	Nessuna mutazione descritta nell'Ex.1
Gennari L et al. 2003	50 casi sporadici di PDB 2 famiglie PDB	<i>SQSTM1</i>	P392L in 5 casi sporadici di PDB P392L in 1 famiglia (3 membri)
Falchetti A et al 2004	62 casi sporadici di PDB	<i>SQSTM1</i>	P392L in 1/62 M404V in 1/62 G425R in 1/62
Ulivieri FM et al. 2004	1 famiglia PDB	<i>SQSTM1</i>	P392L in 2 soggetti affetti
Falchetti A et al. 2005	1 famiglia PDB	<i>SQSTM1</i>	M404V in 4 soggetti affetti

Tabella 1. Studi Genetici nei casi Italiani di soggetti affetti da Osteodistrofia di Paget

La proteina RANK è un membro della superfamiglia del TNFR (recettore del fattore di necrosi tumorale), fortemente espresso sugli osteoclasti e sui loro precursori ed essenziale per la differenziazione e l'attività osteoclastica. Le mutazioni che interessano il gene del Sequestosoma 1 (*SQSTM1*), nel locus PDB3, rappresentano attualmente la causa maggiore di malattia ossea di Paget e sono state descritte in circa il 30-40% dei casi familiari ed il 10-20% dei casi sporadici in diverse casistiche di pazienti sia in Italia che all'estero (Tabella 2). Si tratta generalmente di mutazioni in eterozigosi (presenti quindi in una sola elica del DNA), ma sono state descritti rari casi di omozigosi, con entrambi gli alleli del gene *SQSTM1* mutati e generalmente associati ad una maggiore gravità della malattia. La più comune, tra queste mutazioni, è rappresentata dalla sostituzione amminoacidica prolina → leucina nel codone 392 (P392L) a livello dell'esone 8 (Figura 2). Le analisi di correlazione delle mutazioni hanno evidenziato che i pazienti in cui si determina la mancata sintesi o la sintesi di una forma troncata della proteina, tendono ad avere una malattia molto più severa ed estesa rispetto ai pazienti con mutazioni legate ad un lieve cambiamento strutturale. Esiste comunque una notevole eterogeneità nelle manifestazioni cliniche della malattia anche in pazienti con la medesima mutazione, persino all'interno della stessa famiglia. Il gene *SQSTM1* codifica per una protei-

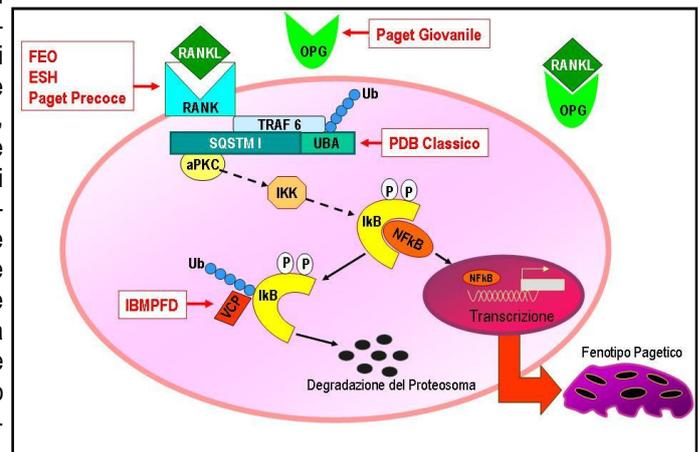


Figura 1. Mutazioni di alcune delle componenti del sistema RANKL/OPG e della cascata del segnale di NF-kB nell'eziopatogenesi della malattia ossea di Paget e delle sindromi ad essa correlate.

La proteina RANK è un membro della superfamiglia del TNFR (recettore del fattore di necrosi tumorale), fortemente espresso sugli osteoclasti e sui loro precursori ed essenziale per la differenziazione e l'attività osteoclastica. Le mutazioni che interessano il gene del Sequestosoma 1 (*SQSTM1*), nel locus PDB3, rappresentano attualmente la causa maggiore di malattia ossea di Paget e sono state descritte in circa il 30-40% dei casi familiari ed il 10-20% dei casi sporadici in diverse casistiche di pazienti sia in Italia che all'estero (Tabella 2). Si tratta generalmente di mutazioni in eterozigosi (presenti quindi in una sola elica del DNA), ma sono state descritti rari casi di omozigosi, con entrambi gli alleli del gene *SQSTM1* mutati e generalmente associati ad una maggiore gravità della malattia. La più comune, tra queste mutazioni, è rappresentata dalla sostituzione amminoacidica prolina → leucina nel codone 392 (P392L) a livello dell'esone 8 (Figura 2). Le analisi di correlazione delle mutazioni hanno evidenziato che i pazienti in cui si determina la mancata sintesi o la sintesi di una forma troncata della proteina, tendono ad avere una malattia molto più severa ed estesa rispetto ai pazienti con mutazioni legate ad un lieve cambiamento strutturale. Esiste comunque una notevole eterogeneità nelle manifestazioni cliniche della malattia anche in pazienti con la medesima mutazione, persino all'interno della stessa famiglia. Il gene *SQSTM1* codifica per una protei-

-na denominata p62, che è espressa ubiquitariamente. Rimane ancora da chiarire esattamente come questi cambiamenti portino ad un'accelerata attività degli osteoclasti, ma recenti studi su topi in cui è stato inattivato il gene *SQSTM1* hanno mostrato l'esistenza di difetti nell'osteoclastogenesi indotta da RANKL, enfatizzando l'importanza della p62 nella produzione e nella attività degli osteoclasti. E' pertanto possibile che queste mutazioni danneggino la capacità della proteina p62 di veicolare le proteine legate all'ubiquitina all'interno della via NF-κB per essere degradate. Questo potrebbe provocare una prolungata attivazione della via NF-κB e quindi un'aumentata osteoclastogenesi. Recentemente mutazioni nel gene VCP (proteina contenente valosina), sono state identificate come causa della sindrome IBMPFD (*Inclusion Body Myopathy, Paget's disease of bone, Fronto-temporal Dementia*), caratterizzata da manifestazioni scheletriche simili alle forme non sindromiche di osteodistrofia di Paget, associate a miopatia e demenza fronto-temporale. Tale gene codifica per una proteina contenente valosina (proteina VCP o p97). Tutte le mutazioni identificate interessano il dominio N-terminale della proteina VCP, che è responsabile del legame tra le proteine e l'ubiquitina, quindi questo meccanismo potrebbe essere simile per molti aspetti a quello associato alle mutazioni del gene *SQSTM1*. In entrambi i casi, infatti, il difetto genetico determina una ridotta degradazione di proteine coinvolte nella via di segnale del NF-κB, con prolungata attivazione di tale via e conseguente iperattività degli osteoclasti. Non è ancora noto se mutazioni del gene VCP possano essere coinvolte nella patogenesi delle forme classiche di osteodistrofia di Paget non associate a demenza e miopatia.

In conclusione, ogni possibile modello eziopatogenetico legato alla malattia ossea di Paget dovrebbe considerare sia fattori genetici che quelli non genetici. Sebbene mutazioni in alcuni geni siano state descritte in una parte dei casi di osteodistrofia pagetica e nelle sindromi ad essa correlate, il concomitante coinvolgimento di un fattore non genetico (ad esempio infettivo) nell'eziologia della malattia potrebbe spiegare perché alcuni individui che presentano la mutazione, non sviluppino di fatto la malattia neppure in tarda età. Studi recenti condotti su topi in cui è stata "introdotta" (transfezione) la mutazione hanno dimostrato uno scarso sviluppo della malattia o delle sue caratteristiche. Analogamente, è stato dimostrato come le infezioni da paramixovirus come il virus del morbillo possono determinare solo alcune delle modificazioni delle cellule osteoclastiche tipiche della malattia. L'ipotesi più plausibile è quindi che mutazioni in uno o più geni possano esercitare un effetto predisponente, probabilmente legato ad un aumento della sintesi e dell'attività degli osteoclasti, creando così un ambiente favorevole per lo sviluppo della malattia. Un secondo evento, legato ad esempio all'espressione di certe proteine virali, potrebbe produrre ulteriori modificazioni qualitative e quantitative delle cellule osteoclastiche necessarie per il definitivo sviluppo della malattia. Una volta innescato, tale processo potrebbe automantenersi.

Dr. Vincenzo De Paola
Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università di Siena

Locus	Cromosoma	Gene	Commenti
PDB1	6p21.3	HLA	Probabile falso positivo
PDB2	18q21.1-22	RANK	Improbabile sviluppo di osteodistrofia di Paget
PDB3	5q35	SQSTM I	Il più importante gene che interessa il morbo di Paget
PDB4	5q31	-	
PDB5	2q36	-	
PDB6	10p13	-	
PDB7	18q23	-	Potrebbe essere un locus modificato o un falso positivo. Molti membri familiari che mostrano linkage con il PDB7 ora mostrano mutazioni a livello del gene SQSTM I

Tabella 2. Loci di suscettibilità per l'osteodistrofia di Paget

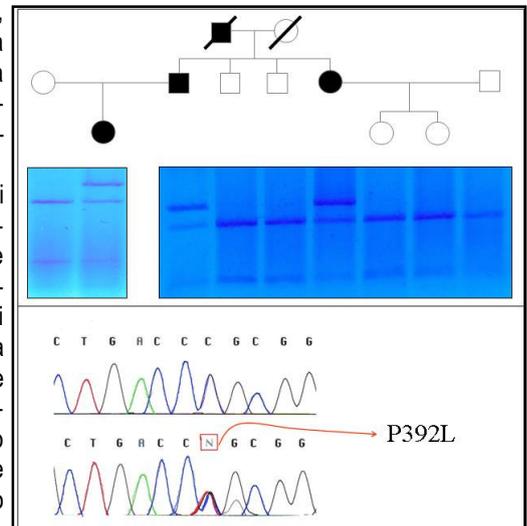


Figura 2. Mutazione P392L nel gene *SQSTM1* in una famiglia con osteodistrofia di Paget.

Collaborazione AIP-CNR

E' stata recentemente stipulata una collaborazione scientifica con il CNR (Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso") di Napoli allo scopo di approfondire gli aspetti genetici della Malattia ossea di Paget. In particolare, i colleghi del CNR si occuperanno dell'esecuzione di test genetici su campioni prelevati dai pazienti pagetici previo consenso informato ed eventuali parenti consanguinei non affetti da malattia, seguiti presso i centri di riferimento regionali afferenti all'Associazione Nazionale Malati di Osteodistrofia di Paget che ne faranno richiesta. Questo permetterà di individuare i soggetti portatori di mutazioni genetiche finora conosciute sia già affetti sia non ancora affetti da malattia. In questi ultimi, la diagnosi genetica precoce sarà fondamentale per fare una corretta prevenzione dell'esordio della malattia e delle relative complicanze.

L'AIP HA BISOGNO DEL TUO CONTRIBUTO!!!!

Devolvi il tuo contributo alla società tramite bonifico bancario a:
Associazione Italiana Malati Osteodistrofia 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

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

Sezione di Semeiotica Medica e Medicina Interna,
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

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'Erasmo (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)

**Ottenuto
Finanziamento
della Fondazione
Monte dei Paschi
di Siena per
l'anno 2007**

Notizie positive per la vita dell'Associazione Italiana Malati di Osteodistrofia di Paget. Abbiamo infatti ottenuto un finanziamento da parte della Fondazione Monte dei Paschi di Siena per l'anno 2007. Questo ci permetterà di sostenere le spese previste per l'anno a venire fra le quali l'aggiornamento del nostro sito internet ed il nostro notiziario.

Devolvi il 5 per mille alla A.I.P.

MODELLO 730-1bis redditi 2005
scheda per la scelta della destinazione del 5 per mille dell'IRPEF

CONTRIBUENTE
COGNOME (per le donne indicare il cognome da nubile) NOME SESSO (M o F)
DATI ANAGRAFICI DATA DI NASCITA (GIORNO MESE ANNO) COMUNE (o Stato estero) DI NASCITA PROVINCIA (sigla)

SCelta DEL DICHIARANTE PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF (in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)

FIRMA: **92040130525**

AVVERTENZE
In aggiunta a quanto spiegato nell'informativa sul trattamento dei dati, si precisa che i dati personali del contribuente verranno utilizzati solo dall'Agenzia delle Entrate per attuare la scelta.

Ricorda che anche quest'anno puoi devolvere il 5 per mille della tua quota IRPEF a favore della AIP inserendo il codice fiscale dell'associazione **92040130525** nell'apposita sezione del modello 730 (come da fac-simile). Dillo a parenti ed amici!

Puoi inoltre devolvere il tuo contributo alla società tramite bonifico bancario a:

Associazione Italiana Malati Osteodistrofia 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