

Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione

Nome: FILIPPO
Cognome: PIRROTTA
Ciclo: XXXVIII
Laurea: MEDICINA E CHIRURGIA
Specializzazione: MEDICINA INTERNA
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1346-5426>



Progetto di Ricerca/Research Project

(ITA)

La malattia ossea di Paget (PDB) è un comune disturbo del metabolismo osseo caratterizzato da aree focali di eccessiva e rapida disgregazione e formazione ossea; per questo motivo è tradizionalmente considerata come modello per lo studio dei disturbi scheletrici ad alto turnover. Il PDB comporta l'ingrossamento e la deformazione delle ossa, in una (forma monostotica) o più (forma poliototica) regioni dello scheletro. Questa condizione comporta inoltre complicazioni non solo a livello scheletrico, ma anche in altri organi e tessuti. Nella patogenesi della malattia di Paget sono coinvolti sia fattori ambientali che genetici. Sono state descritte mutazioni che interessano il dominio associato all'ubiquitina (UBA domain) del gene SQSTM1 (coinvolto nella via NFκB) e altre mutazioni in nuovi geni (ad esempio ZNF687 e PFN1). Gli obiettivi del mio progetto sono:

1) Analisi e caratterizzazione genotipo-fenotipo: Valutazione dell'effetto delle diverse mutazioni di SQSTM1 (missenso o troncante) sulla gravità della PDB e sulla comparsa di altre complicazioni. Caratterizzazione del fenotipo scheletrico ed extrascheletrico dei geni predisponenti alla Malattia di Paget recentemente identificati (ZNF687 e PFN1). Studio del profilo di espressione dei miRNA in PDB con diverso background genetico e della loro possibile interazione nei tumori scheletrici e nelle metastasi.

2) Farmacogenomica: I bifosfonati sono utilizzati nel trattamento del PDB. Le mutazioni di SQSTM1 possono influenzare la risposta al trattamento con questi composti; intendiamo testare la risposta al trattamento dei diversi fenotipi (mutazioni di SQSTM1, ZNF687 e PFN1).

3) Implicazioni extrascheletriche dei diversi tipi di PDB: data l'importanza ben riconosciuta del PDB negli effetti extrascheletrici (in particolare associati a un'alterata funzione della p62), il nostro gruppo intende valutare le complesse interazioni tra la salute delle ossa e altre condizioni croniche che influenzano il metabolismo energetico e la salute cardiovascolare.

(ENG)

Paget's Disease of Bone (PDB) is a common disorder of bone metabolism characterized by focal areas of excessive and rapid bone breakdown and formation; for this reason has been traditionally considered as model for the study of high turnover skeletal disorders. PDB results in enlargement and deformation in bones, in one (monostotic form) or more (polyostotic form) regions of the skeleton. This condition also involves in skeletal and extraskeletal complications. Both environmental and genetic factors have been implicated in the pathogenesis of the disorder. Mutations affecting the ubiquitin-associated domain of *SQSTM1* gene (involved in NFkB pathway) and other mutations in new genes (e.g. *ZNF687* and *PFN1*) have been described.

The aims of my project are:

1) Genotype-Phenotype Analysis and characterization: Effect of the different *SQSTM1* mutations (i.e. missense vs. truncating) on the severity of PDB and in the occurrence of other complications. A characterization of the skeletal and extraskeletal phenotype of the newly identified PDB-predisposition genes (*ZNF687* and *PFN1*). Study of miRNA expression profile in PDB with different genetic background, and their possible interaction in skeletal tumors and metastases.

2) Pharmacogenomic: Bisphosphonates are used in treatment of PDB. *SQSTM1* mutations may affect the response to bisphosphonate treatment; we plan to test the response to treatment of the different phenotypes (*SQSTM1*, *ZNF687* and *PFN1* mutations).

3) Extraskeletal implications of different types of PDB: Given the well-recognized importance of PDB in extraskeletal effects associated with impaired p62 function, our group want to evaluate the complex interactions between bone health and other chronic conditions affecting energy metabolism and cardiovascular health.