

From nutrition and skeletal muscle function to receptor-mediated signaling pathways in the modulation of cellular activity in bone and musculoskeletal diseases (Dalla nutrizione e funzione muscolare all'attività recettoriale nella modulazione dell'attività delle cellule ossee in soggetti affetti da malattie ossee e muscoloscheletriche)

Responsabile Scientifico/Coordinatore

Prof. Giovanni Iolascon (Professore Ordinario)

Componenti:

Prof. Giovanni Iolascon (Professore Ordinario)

Prof. Francesca Gimigliano (Professore Ordinario)

Prof.ssa Francesca Rossi (Professore Ordinario)

Prof. Emanuele Miraglia del Giudice (Professore Ordinario)

Prof.ssa Daniela Pasquali (Professore Ordinario)

Prof.ssa Silvia Migliaccio (Professore Ordinario)

Prof. Carlo Rescigno (Professore Ordinario)

Prof. Antimo Moretti (Professore Associato)

Prof. Anna Grandone (Professore Associato)

Prof. Mario Cirillo (Professore Associato)

Dott. Giuseppe Toro (RTD-B)

Dott.ssa Besharat Zein Mersini (RTD-A)

Dott.ssa Claudia Santoro (RTD-A)

Dott.ssa Sara Liguori (RTD-A)

Dott. Marco Paoletta (RTD-A)

Dott.ssa Valeria Parisi (RTD-A)

Descrizione sintetica - Principali linee di ricerca

- Analisi del sistema endovanilloide/endocannabinoide nel metabolismo osseo in pazienti con Morbo di Paget. La malattia ossea di Paget (PDB) è un disturbo scheletrico che è stato descritto per la prima volta da Sir James Paget nel 1887. È una malattia metabolica cronica caratterizzata da una focale lesione osteolitica che coinvolge uno (forma monostotica) o più siti scheletrici (forma poliostotica). Le lesioni scheletriche sono causate

dall'aumentata attività degli osteoclasti (OC) associata alla successiva formazione ossea disorganizzata. Evidenze emergenti suggeriscono che il sistema endocannabinoide/endovanilloide (EC/EV) influenza il rimodellamento osseo nei modelli animali e nell'uomo. Sulla base di queste premesse, la linea di ricerca mira ad analizzare l'espressione osteoclastica del sistema EC/EV in pazienti con PDB per confrontare l'attività degli OC tra la popolazione affetta e quella sana.

- Analisi del sistema endovanilloide/endocannabinoide nel metabolismo osseo in pazienti con Osteopetrosi.
- Valutazione dell'efficacia di farmaci agonisti del recettore CB2 e antagonisti il recettore TRPV1 nella modulazione dell'iperattività dell'osteoclasta. Il sistema endocannabinoide è composto principalmente da ligandi cannabinoidi endogeni e due recettori: recettore dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1) e di tipo 2 (CB2). Gli endocannabinoidi potrebbero interagire con altri tipi di recettori, incluso il recettore vanilloide TRPV1. In particolare, la stimolazione dei recettori CB1 e TRPV1 sembra avere un ruolo attivante sugli osteoclasti (OC), mentre la stimolazione CB2 si traduce nella loro inibizione, bilanciando la mineralizzazione e il rimodellamento osseo. Sebbene gli studi preclinici siano promettenti, l'uso clinico degli agonisti CB2 in tale contesto non è stato ancora indagato. Sulla base di queste premesse, la linea di ricerca mira a indagare se agenti specifici che hanno come target il sistema endocannabinoide/endovanilloide (EC/EV) siano in grado di modulare l'attività degli OC in un modello di alterazione di queste cellule, quale il morbo di Paget osseo.
- Analisi della modulazione della pathway RANK/RANK-L/OPG nell'espressione clinica di patologie muscolo-scheletriche. La pathway RANK/RANKL/OPG gioca un ruolo chiave nel metabolismo osseo ed evidenze recenti suggeriscono un ruolo di questa via di segnale anche nel metabolismo muscolare. Il RANK Ligando (RANK-L) appartiene alla famiglia del Tumor Necrosis Factor (TNF), viene prodotto dagli osteoblasti ed è in grado di legarsi a un recettore specifico (RANK) sia sulle cellule progenitrici degli osteoclasti, sia sugli osteoclasti maturi. L'interazione del RANKL con il RANK determina lo sviluppo e la proliferazione degli osteoclasti potenziando il riassorbimento osseo. L'osteoprotegerina (OPG) è un fattore solubile prodotto dagli osteoblasti, strutturalmente simile al RANK, che funge da recettore "esca" legando il RANKL prima della sua interazione con il RANK, bloccandone l'attività biologica. Ad oggi è disponibile un anticorpo monoclonale, il denosumab, in grado di bloccare il RANKL, che sembra avere effetti ancillari anche sulla modulazione del dolore sia sulla struttura e funzione muscolari. La linea di ricerca mira a studiare gli effetti di questa pathway e della sua modulazione farmacologica nei pazienti con patologie muscolo-scheletriche.
- caratterizzare l'espressione degli AR/ER e le funzioni biologiche nel muscolo scheletrico

Il progetto mira a comprendere le implicazioni dei diversi modelli di espressione e dei meccanismi molecolari dei recettori degli androgeni e degli estrogeni (AR ed ER) nel

muscolo scheletrico in persone giovani e anziane di entrambi i sessi per comprendere meglio come la massa e la funzione muscolare vengono compromesse con l'età. Gli steroidi sessuali agiscono attraverso AR ed ER α/β aumentando le dimensioni e la forza dei muscoli, ma si sa meno sui meccanismi molecolari coinvolti nella loro funzione e regolazione nel corso della vita.

- definire il ruolo degli ER/AR nella regolazione dell'omeostasi muscolare nelle diverse età

L'espressione degli AR/ER sarà definita nei campioni biotipici muscolari e sarà valutata la distribuzione del tipo di fibra di AR, ER e dei relativi effettori di segnalazione.

- analizzare l'intersezione tra assi AR/ER, proteine citoscheletriche ed effettori a valle;

Indicatori biologici specifici, vale a dire i miRNA, saranno valutati per definire biomarcatori circolanti sensibili e non invasivi di risposta al PA

- valutare le risposte all'attività fisica (PA) in seguito all'espressione di AR/ER in persone di età diverse e identificare biomarcatori precoci specifici e sensibili della funzione muscolare.

Verrà effettuata la caratterizzazione della funzione degli steroidi sessuali nelle cellule muscolari in vitro in base all'età, al sesso e ai modelli di espressione di AR/ER. Le cellule muscolari primarie saranno ottenute mediante biopsia dal muscolo scheletrico umano e coltivate per valutare prima e dopo la stimolazione con ormoni steroidei: a) espressione di AR/ER e attività trascrizionale durante le diverse fasi della vita; b) risposte cellulari valutando specifici indicatori precoci e sensibili, che aiuteranno nell'identificazione di biomarcatori clinici; c) intersezione tra gli assi AR/ER; d) ruolo delle vie attivate sottostanti nell'omeostasi delle cellule muscolari modulata dagli steroidi sessuali. Infine, i soggetti verranno divisi in 2 sottogruppi, previa definizione dei pattern AR/ER, e verrà prescritta la PA. Dopo il completamento del programma, le risposte biologiche differenziali indotte dalla PA verranno studiate per identificare biomarcatori ed endpoint surrogati.

I risultati aiuteranno a 1) aumentare la conoscenza degli effetti del PA sull'espressione di AR/ER 2) progettare nuove molecole che influenzano gli assi androgeni/AR e/o estrogeni/ER nel muscolo 3) definire migliori risposte personalizzate ai protocolli PA, comprese le potenziali implicazioni nel potenziamento muscolare -terapia farmacologica specifica basata su AR/ER.

- analizzare i parametri quantitativi e qualitativi dell'osso principale dell'arto inferiore come elementi chiave per lo studio delle abitudini di vita, inclusa la quantità e il tipo di attività fisica e di fonti alimentari, nonché la salute scheletrica in un'antica popolazione umana italiana attraverso un approccio bioarcheologico eseguito sui sepolcreti delle chiese.

Questo progetto di ricerca fornirà informazioni rilevanti sulla struttura ossea da confrontare con i dati disponibili provenienti da popolazioni vissute in diversi periodi storici, compreso quello attuale, e da altre regioni geografiche per ottenere nuove informazioni sulla crescita umana, sulla mobilità, sul lavoro e sui modelli nutrizionali, così come l'osso correlato all'età e al sesso, cambia attraverso le diverse epoche. Inoltre, effettueremo l'analisi dei crani e della dentizione per ottenere informazioni sull'età, sul sesso, sui cambiamenti ossei legati alla malattia e per caratterizzare i modelli alimentari della stessa popolazione.

- caratterizzare meglio l'influenza dello stile di vita rispetto all'effetto del genere nel determinare la fragilità ossea.

- Analisi della composizione corporea in donne in post-menopausa. Il declino della massa muscolare e della funzione inizia dopo i 30 anni ed incrementa oltre i 50 anni. È stato ipotizzato che questo processo progredisca anche più rapidamente nelle donne in post-menopausa a causa del basso livello di estrogeni. Questa condizione potrebbe essere dovuta non solo alla progressiva riduzione legata all'età di dimensioni, numero e contrattilità delle fibre muscolari, ma anche all'infiltrazione adiposa intra- ed intermuscolare che potrebbe compromettere la funzione muscolare compromessa. Una stretta correlazione tra carenza di vitamina D e l'obesità è stata segnalata e spiegata dal presupposto che l'ipovitaminosi D potrebbe essere una conseguenza dell'obesità poiché l'elevata massa grassa potrebbe sequestrare la vitamina D per la sua liposolubilità. La linea di ricerca ha lo scopo di chiarire ulteriormente le connessioni biologiche tra massa grassa, livelli sierici di 25(OH)D3 e tessuto muscolare scheletrico e le relative implicazioni funzionali.

- Sarcopenia: fattori patogenetici e nutrizionali. La sarcopenia è la perdita di massa e funzione muscolari associata all'invecchiamento ed è stata riconosciuta come patologia con un proprio codice ICD nel 2016. Le cause della sarcopenia sono multifattoriali e possono includere il disuso, la modifica di funzioni endocrine, insufficienze d'organo, flogosi cronica, insulino-resistenza e carenze nutrizionali. La linea di ricerca mira alla caratterizzazione dei pazienti affetti da sarcopenia e allo studio dei fattori di rischio che contribuiscono sia all'insorgenza di tale condizione clinica sia al verificarsi di relative complicanze quali l'aumento del rischio di cadute, di fratture da fragilità, di disabilità e di mortalità.

fratture.

- Ipovitaminosi D: interferenza con massa e funzione muscolare. La vitamina D è un secosteroide con effetti pleiotropici, agendo su diversi tessuti biologici oltre che sull'osso. Infatti, il recettore della vitamina D (VDR) è espresso quasi su gran parte dei tessuti umani. L'azione della vitamina D sul tessuto muscolare viene esercitata a lungo e a breve termine attraverso meccanismi che coinvolgono pathway genomiche e non genomiche, rispettivamente, influenzando la proliferazione dei precursori delle cellule muscolari e il

meccanismo della contrazione muscolare. Lo scopo della linea di ricerca è valutare l'associazione tra livelli sierici di 25(OH)D3, massa e forza dei muscoli degli arti superiori e inferiori e la performance fisica in soggetti sani e in pazienti con patologie muscolo-scheletriche.

- Metodologie e tecniche innovative di esercizio terapeutico nel recupero di forza e funzione muscolare in patologie muscolo-scheletriche. La perdita di massa e funzione muscolari legata all'età ha una progressione altamente variabile tra gli individui, probabilmente a causa di diversi fattori, tra cui i cambiamenti dei livelli di attività fisica nel corso della vita. L'esercizio di rinforzo può avere effetti anabolici sul muscolo scheletrico anche nell'anziano, nonostante la resistenza anabolica tissutale presente in questa popolazione. In particolare, sembra che l'esercizio eccentrico stimoli la differenziazione delle cellule satellite, le cellule staminali muscolari. La linea di ricerca ha lo scopo di indagare gli effetti di diverse forme di esercizio terapeutico sulle variazioni di massa e funzione muscolari in pazienti con patologie muscolo-scheletriche.

- elucidare i meccanismi patogenetici della malattia ed in particolare il ruolo dell'infiammazione per valutare l'effetto delle terapie disponibili ed individuare nuovi target terapeutici: in particolare valutare il ruolo dei macrofagi nella determinazione dello stato infiammatorio dei pazienti con XLH in termini di quantificazione della popolazione macrofagica pro-infiammatoria (macrofagi M1) e antinfiammatoria (macrofagi M2), metabolismo del ferro e caratterizzazione il profilo citochinico di tali macrofagi, mediante saggio Multi-ELISA, indagare il ruolo del recettore vanilloide TRPV1 nella genesi del dolore dei pazienti con XLH attraverso l'analisi della sua espressione genica e proteica ed i suoi effetti sui macrofagi.

- valutare a livello cellulare il possibile effetto della terapia con burosumab nel modulare lo stato infiammatorio ed il dolore.

- caratterizzare il carico della malattia nella vita quotidiana dell'individuo "disease burden" attraverso l'applicazione di parametri oggettivi e ripetibili con specifico riguardo a: funzionalità dell'apparato muscolo-scheletrico ed osteo-articolare (ambito fisiatrico-ortopedico) al fine di creare un protocollo fisiatrico valutativo standardizzato e riproducibile, distinto per fasce d'età, fornire un piano di riabilitazione individualizzato ed eventualmente monitorare la risposta terapeutica correlata a parametri di performance e forza di coloro i quali sono in trattamento con burosumab; comorbidità neurologiche: valutazione della presenza della craniosinostosi, di malformazioni associate quali sindrome di Arnold Chiari e valutazione neurocognitiva

- valutare l'effetto delle terapie farmacologiche e riabilitative nel modificare il "disease burden"

- In ambito socio-assistenziale, elaborare uno specifico piano di transizione dalle cure pediatriche alle cure dell'adulto attraverso la validazione in lingua italiana di specifici

questionari per la malattie rare e la costruzione di un percorso strutturato e dedicato capace di fornire informazioni graduali sulla malattia al paziente pediatrico nelle varie età allo scopo di maturare una graduale consapevolezza della malattia e sviluppare una futura autonomia nella gestione dei rapporti con i servizi sanitari.

Categoria ISI WEB di riferimento:

Endocrinology & Metabolism, Rehabilitation, Archaeology, Geriatrics & Gerontology, Nutrition & Dietetics

Settore SSD:

MEDS-19/B Medicina Fisica e Riabilitativa (ex MED/34), MEDS-12/A Neuologia (ex MED/26), MEDS-20/A Pediatria Generale e Specialistica (ex MED/38)