



**OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)
DA BIFOSFONATI E ALTRI FARMACI:
PREVENZIONE, DIAGNOSI, FARMACOVIGILANZA, TRATTAMENTO
UPDATE 2014**

Alessandria, sabato 10 maggio 2014

EFFETTI DELLA TERAPIA CON BIFOSFONATI SULLA METILAZIONE DEL DNA NELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI

Dott. Alessio Gambino DDS, MSc

CIR - Dental School

Dipartimento di Scienze Chirurgiche

UNIVERSITA' di TORINO

Reparto di Patologia e Oncologia Orale

Responsabile: Prof. Roberto Broccoletti

Via Nizza 230, 10126 Turin, Italy

Tel. +39(0)11.633.15.22



INTRODUZIONE

Sono state pubblicate diverse ipotesi per quanto riguarda l'eziologia di ONJ associata all'uso di bifosfonati:

- Eccessiva riduzione del turnover osseo
- Ridotta angiogenesi
- Aumento della concentrazione di bifosfonati a livello locale



Pendrys DG, *et al.* Current Osteoporosis Reports 2008, 6:31–38.

BRONJ AND DNA METHYLATION

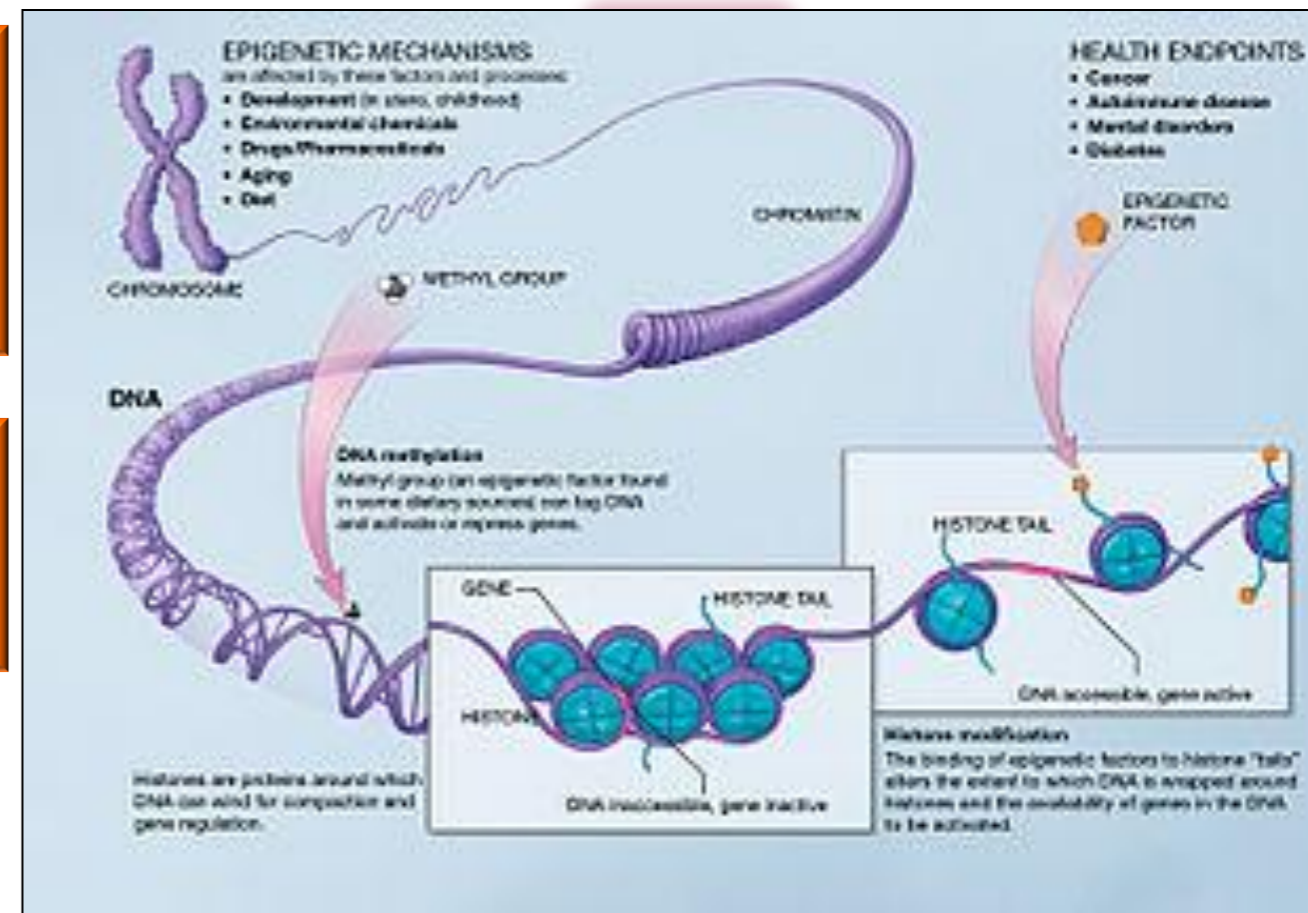
La metilazione del DNA è una modificazione epigenetica e consiste nel legame di un gruppo metile (-CH₃) ad una base azotata.

Pertanto è stato ipotizzato che la metilazione del DNA possa avere un ruolo chiave nello sviluppo delle patologie interessanti il metabolismo osseo.

La metilazione del DNA è anche coinvolta nella differenziazione delle cellule nella linea osteoblastica e nella transizione osteoblasti-osteociti.

Un'alterazione della metilazione dei profili genomici si è osservata nei pazienti con osteoporosi e osteoartrite.

Delgado-Calle, et al, J. Bone Miner. Res. 27 (2012) 926–937.





MATERIALI E METODI

Utilizzando il test Illumina Infinium HumanMethylation27 BeadChip, è stato effettuato uno studio di associazione sull'intero epigenoma in campioni di sangue periferico di 68 pazienti in terapia con Aledronato e Zoledronato, 35 dei quali con diagnosi clinica e radiologica di BRONJ.

	CASES							CONTROLS			
	Gender		Age	CBPE	Location			Gender		Age	CBPE
	M	F			MN	MX	Both	M	F		
Multiple myeloma	3	5	61.50 (49–79)	71.50 (32.00–200.00)	5	1	2	2	2	59.50 (56–62)	85.00 (64.00–116.00)
Breast cancer		15	67.73 (46–81)	132.00 (20.00–368.00) *	6	5	4		16	64.69 (44–79)	51.00 (24.00–120.00)
Prostate cancer	5		73.00 (66–85)	87.20 (20.00–180.00)	3	2	0	6		65.33 (47–73)	54.67 (48.00–68.00)
Osteoporosis		7	71.14 (64–83)	5.30 (2.30–11.50)	5	1	1		7	72.14 (60–79)	5.97 (1.92–12.65)
Overall population	8	27	67.74 (46–85)	86.43 (2.30–368.00) *	19	9	7	8	25	65.76 (44–79)	46.24 (1.92–120.00)

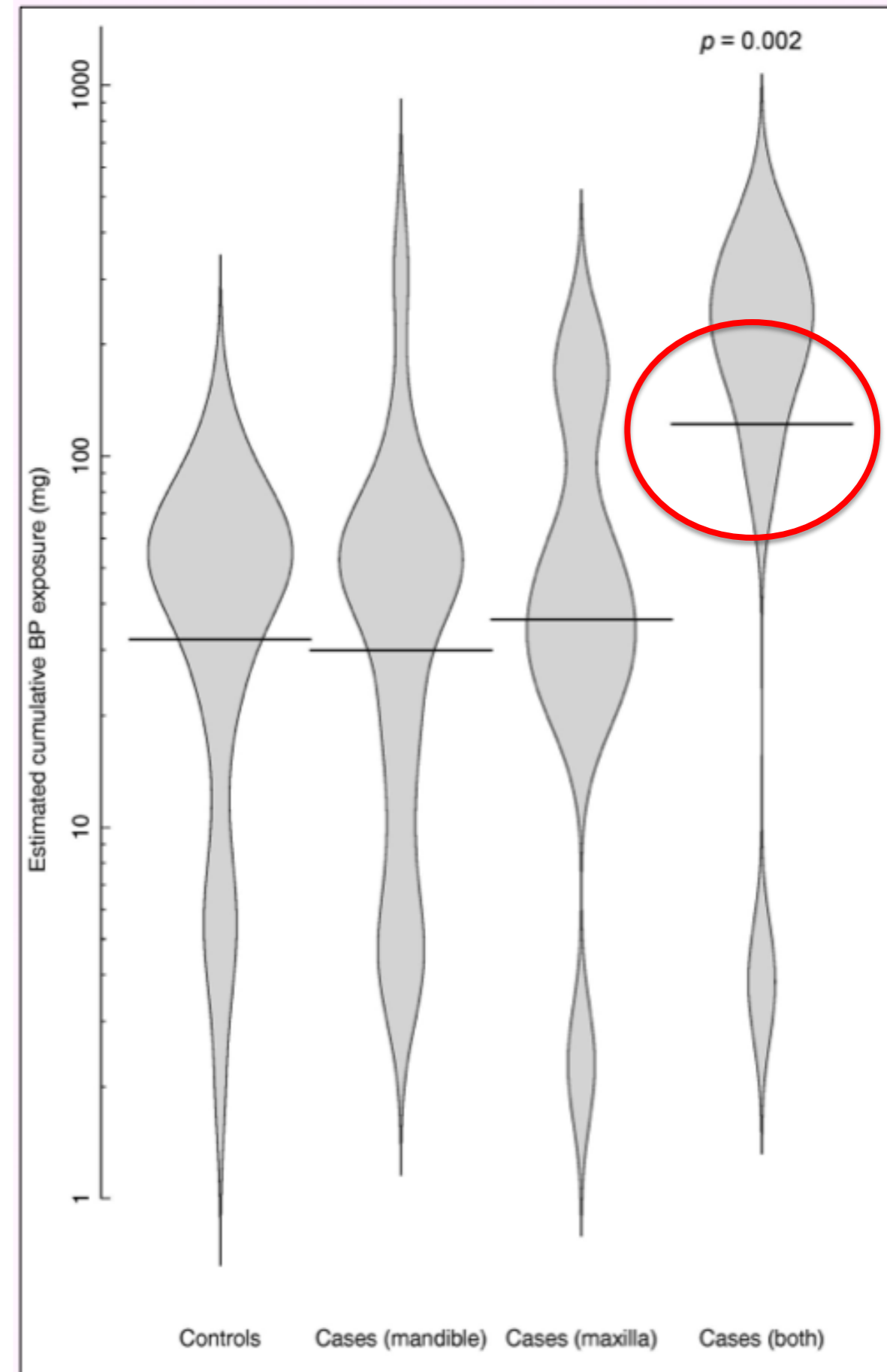


RISULTATI

Analisi di regressione logistica ha confermato l'associazione positiva tra esposizione cumulativa N-BP e il rischio di BRONJ (OR 1.015 per mg di esposizione cumulativa, 95% CI 1.004-1.032, $p = 0.036$).

L'analisi della distribuzione cumulativa del farmaco ha indicato:

- i casi sono più esposti dei controlli.
- la mediana dei casi con manifestazione sia mascellare che mandibolare è più alta che nei controlli ($p=0.002$).





RISULTATI

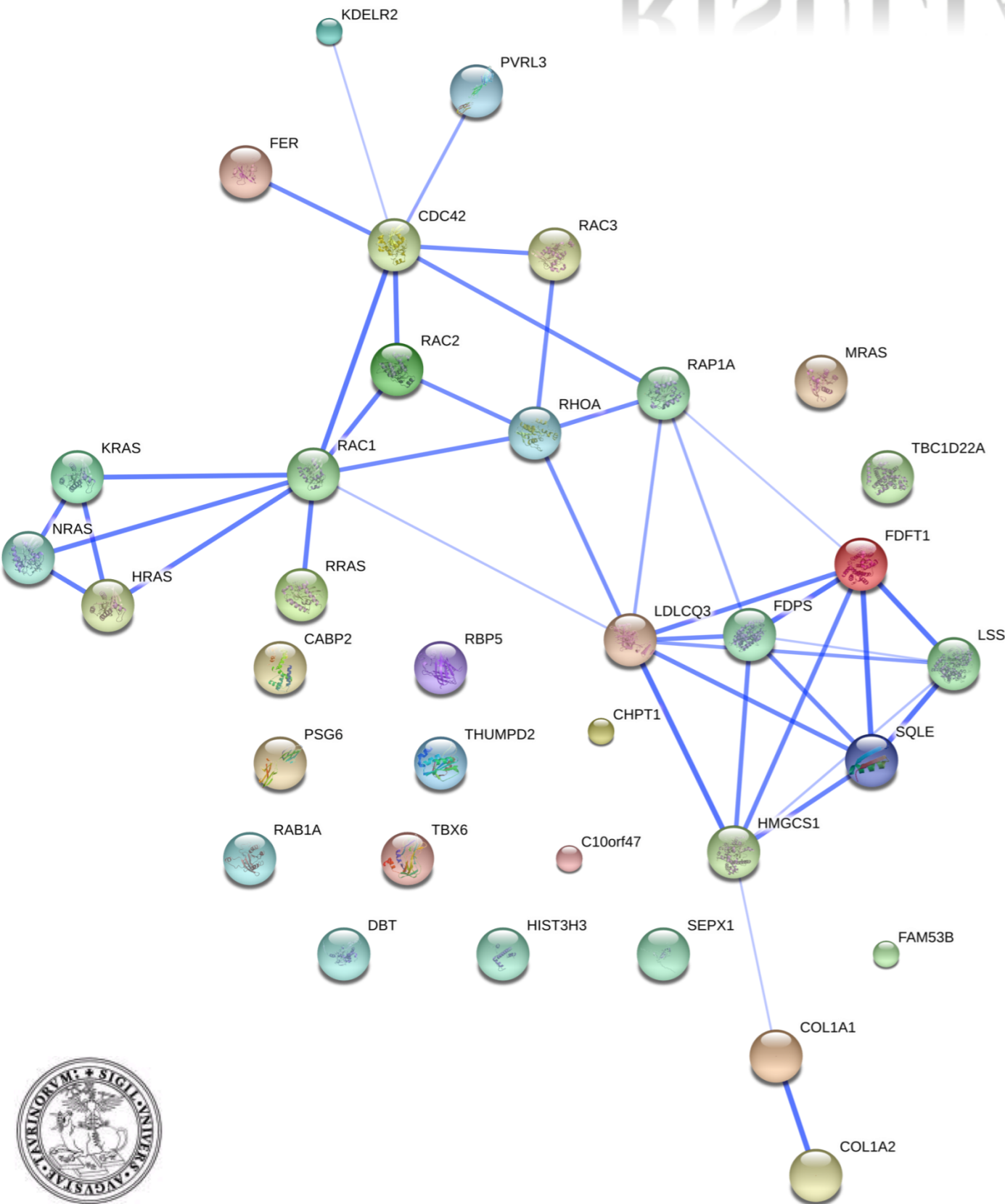
Le analisi genetiche sono state condotte in tre fasi:

- 1) connessioni all'interno dei geni che presentavano alterazioni di metilazione;
- 2) connessioni tra i geni dimetilati(DM) e geni coinvolti nel metabolismo dei BP;
- 3) connessioni tra i geni BP e una lista di geni DM più legati agli effetti collaterali BP.

Illumina Probe ID	Gene Name	Chr.	Location	Association	p-value	adjP-value	Illumina Probe ID	Gene Name	Chr.	Location	Association	p-value	adjP-value
cg16928795	ERCC8	5	60276574	+	2.07E-026	4.53E-022	cg09558850	TFPI2	7	93358381	+	2.29E-005	2.57E-002
cg18626709	LEPREL1	3	191321387	+	4.74E-009	5.18E-005	cg05607127	KCNG3	2	42575085	+	2.30E-005	2.57E-002
cg25070637	SDC2	8	97575044	-	1.31E-007	9.53E-004	cg16604218	EIF2B3	1	45225192	+	2.41E-005	2.57E-002
cg12045002	DPYSL5	2	26923479	-	2.07E-006	8.13E-003	cg08831744	IGFBP3	7	45927871	+	2.47E-005	2.57E-002
cg07479491	BMP6	6	7671107	+	2.15E-006	8.13E-003	cg04059714	TCTN2	12	122721547	+	2.62E-005	2.60E-002
cg11649654	ERCC8	5	60276709	+	2.33E-006	8.13E-003	cg08578641	DNAI1	9	34447440	-	2.87E-005	2.72E-002
cg03931808	RLN3	19	14000099	-	2.68E-006	8.13E-003	cg13994177	SNRPN	15	22847557	-	3.17E-005	2.89E-002
cg08785534	GAL	11	68208403	+	2.98E-006	8.13E-003	cg01783386	RFT1	3	53139429	-	3.54E-005	2.91E-002
cg13562542	GPR27	3	71886029	+	5.85E-006	1.42E-002	cg13240332	ARPC2	2	218789924	+	3.57E-005	2.91E-002
cg11768886	STK32B	4	5103696	+	7.41E-006	1.62E-002	cg00725777	NGFRAP1	X	102517067	-	3.60E-005	2.91E-002
cg07922606	HIST1H3E	6	26333368	+	9.96E-006	1.98E-002	cg20225681	CILP	15	63290500	+	4.39E-005	3.43E-002
cg10935550	BTG2	1	201541283	+	1.20E-005	2.19E-002	cg15522719	GLS	2	191453493	+	4.84E-005	3.64E-002
cg16716983	DRP2	X	100360903	-	1.63E-005	2.57E-002	cg17460386	FAIM3	1	205162291	-	5.31E-005	3.87E-002
cg22807551	MTUS1	8	17703658	+	1.76E-005	2.57E-002	cg27504117	ANKMY1	2	241146336	+	5.84E-005	4.07E-002
cg10526232	ZNF688	16	30490543	-	1.96E-005	2.57E-002	cg25651984	MAGEC1	X	140819258	-	5.97E-005	4.07E-002
cg04970117	SLC6A20	3	45813041	+	2.01E-005	2.57E-002	cg03658471	SGMS1	10	52053444	-	6.97E-005	4.53E-002
cg23180489	LYNX1	8	143856788	-	2.21E-005	2.57E-002	cg20959523	FIGN	2	164300723	-	7.04E-005	4.53E-002



RISULTATI



Connessioni tra geni DM e geni BP:

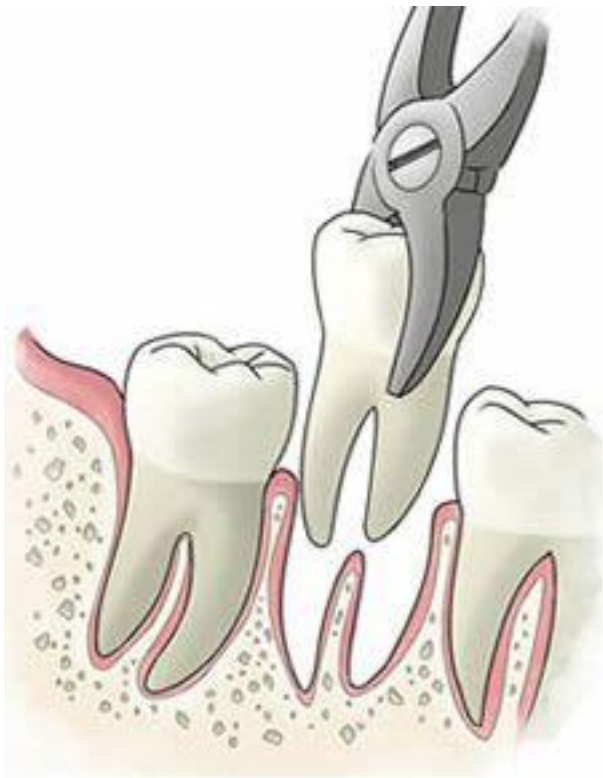
1. Con la matrice extracellulare , in particolare con le proteine del collagene 3 geni(IGFBP3 BMP6 , SdC2) codificano per proteine che interagiscono a vari livelli con le proteine collagene.

2. Due geni (GAL e BMP6)codificano per proteine che interagivano con la sintesi e il metabolismo degli steroidi e dei lipidi a diversi livelli.



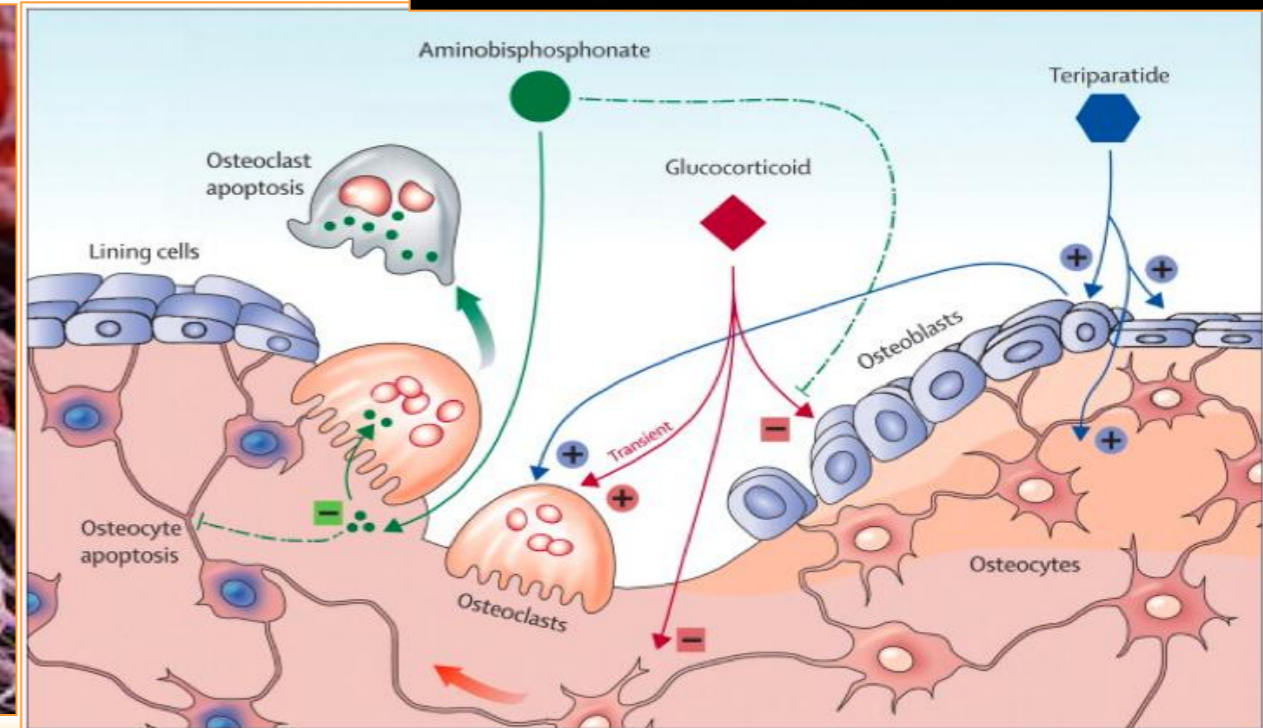
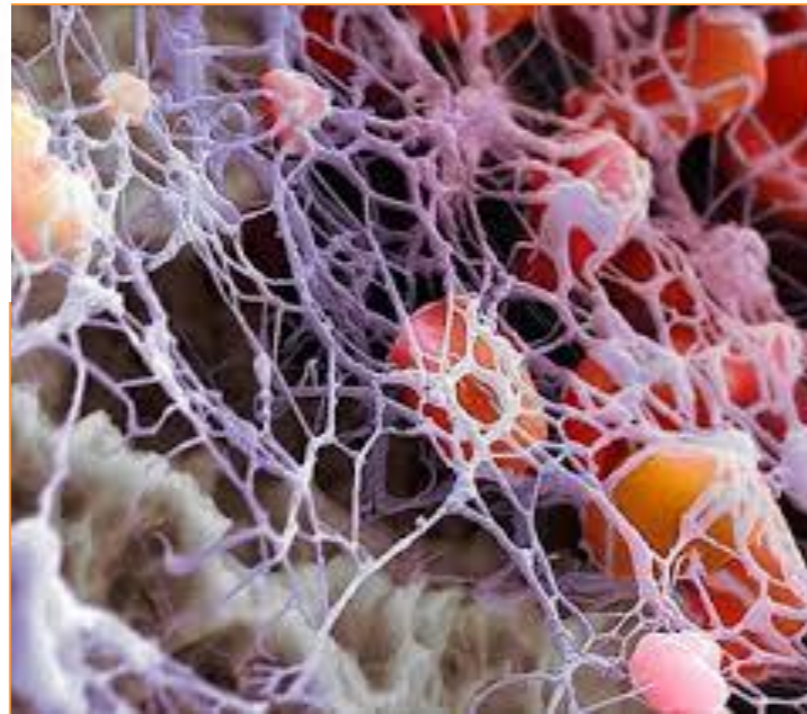


DISCUSSIONE



velli
DNA

Anche se una o
BRONJ e spec
stata trovata, è
BP può influen
l'organizzazione
risposta infiam



Le alterazioni nella metilazione del DNA indotte dal trattamento BP potrebbero essere possibili cause nella patogenesi dell'osteonecrosi.



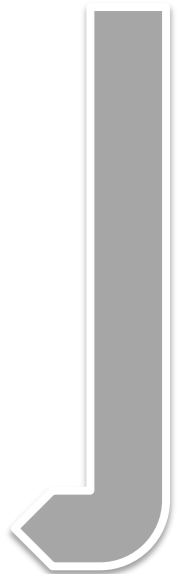


CONCLUSIONI

Questo studio rappresenta un primo tentativo di valutare l'impatto del trattamento BP sulla metilazione del DNA

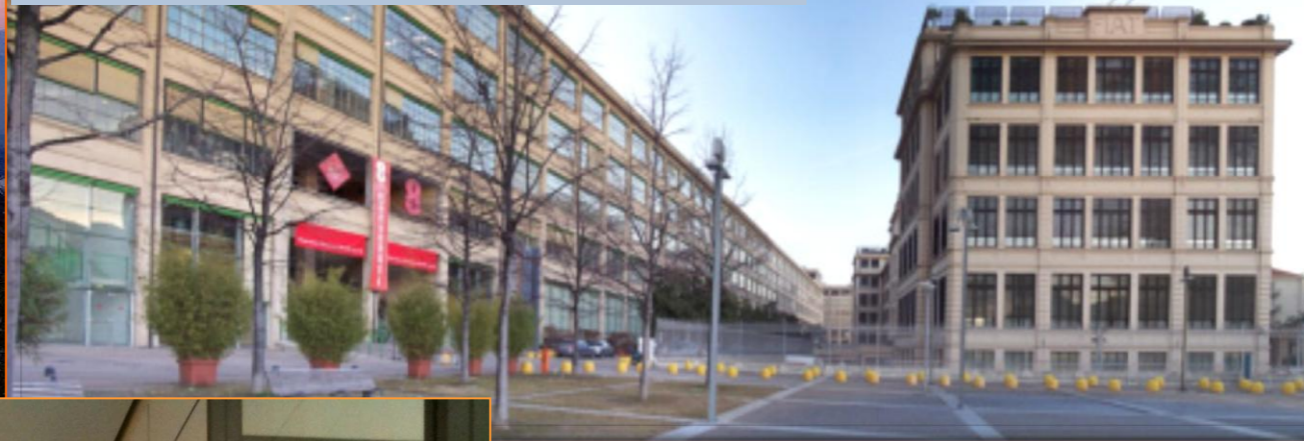
Il trattamento BP può incidere sul pattern di metilazione di un paziente

Ulteriori studi sono necessari per verificare questa ipotesi e valutare se le differenze nei livelli di metilazione sono associate con un'espressione genica differenziale nei pazienti che assumono BP



Reparto di Patologia e Oncologia Orale
Via Nizza 230, 10126 Torino
Tel. +39(0)11.633.15.22

UNITO



GRAZIE
A TUTTI
PER
L'ATTENZIONE

