

Cari colleghi,

vi presentiamo il nuovo numero degli Updates dalla Letteratura 2024 per il mese di ottobre.

L'appuntamento mensile è focalizzato sulla selezione commentata degli articoli di recente pubblicazione di maggiore significato clinico, diagnostico e prognostico.

Questo mese la selezione è inerente a:

- Genetica/Epigenetica/Cromosomopatie
- Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)

Buona lettura!

Un cordiale saluto

Le coordinatrici degli "Updates dalla Letteratura"

Dott.ssa A Di Sessa

Dott.ssa G. Patti

La Responsabile della Commissione Giovani

Prof.ssa Maria E. Street

UPDATES DALLA LETTERATURA- n 7/2024-

Genetica/ Epigenetica /Cromosomopatie

Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Gianmario Forcina e Anna Di Sessa



Gianmario Forcina

*Università degli Studi della Campania,
"Luigi Vanvitelli", Napoli*



Anna Di Sessa

*Università degli Studi della Campania,
"Luigi Vanvitelli", Napoli*

DICER1 variants in pediatric and young adult thyroid nodules

Thyroid, 2024, Sep 27. Online ahead of print. doi: 10.1089/thy.2024.0188.

<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2024.0188>

Mastnikova K¹, Bulanova Pekova B¹, Kuklikova V¹, Vaclavikova E¹, Carkova J¹, Katra R², Fialova L², Vlcek P³, Kodetova D⁴, Chovanec M⁵, Drozenova J⁶, Matej R⁶, Pacesova P, Novak Z⁷, Procykova K⁷, Vcelak J¹, Bendlova B¹.

¹ Department of Molecular Endocrinology, Institute of Endocrinology, Narodni 8, 11000, Prague 1, Czech Republic

² Department of Ear, Nose and Throat, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, V Uvalu 84, 15006, Prague 5, Czech Republic

³ Department of Nuclear Medicine and Endocrinology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, V Uvalu 84, 15006, Prague 5, Czech Republic

⁴ Department of Pathology and Molecular Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, V Uvalu 84, 15006, Prague 5, Czech Republic

⁵ Department of Otorhinolaryngology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, 10034 Prague, Czech Republic

⁶ Department of Pathology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, 10034 Prague, Czech Republic

⁷ Department of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Narodni 8, 11000, Prague 1, Czech Republic

In questo studio retrospettivo è stata analizzata una coorte di 350 bambini ed adolescenti (2-21 anni) con noduli tiroidei con l'obiettivo di ricercare varianti del gene DICER1 al fine di stabilire eventuali correlazioni clinico-patologiche e di valutare la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo con varianti DICER1.

La ricerca delle mutazioni, effettuata mediante Next Generation Sequencing (NGS) e Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), ha riportato varianti del gene DICER1 in 24 pazienti (6.9% della popolazione). Sul totale dei pazienti esaminati, 141 erano affetti da carcinoma papillare della tiroide (PTC), e di questi, 8 (5.7%) hanno presentato varianti DICER1. Tali pazienti con PTC DICER1 positivi presentavano un'associazione significativa con il sottotipo follicolare, dimensioni tumorali maggiori ed una maggiore tendenza all'incapsulamento. Tuttavia, sorprendentemente, correlavano anche con una scarsa tendenza alla estensione extra-tiroidea e con una scarsa tendenza a dare metastasi linfonodali rispetto ai pazienti PTC DICER1 negativi. Inoltre, gli autori hanno sottolineato come i pazienti con PTC DICER1 positivi abbiano presentato un'eccellente risposta al trattamento (circa il 75% dei casi) ed una bassa tendenza all'invasività.

Ciò ribadisce l'importanza di un'analisi genetica volta all'individuazione di varianti DICER1 nei pazienti con PTC, considerato l'impatto terapeutico e prognostico.

Newborn DNA methylation age differentiates long-term weight trajectories: the Boston Birth Cohort

BMC Med, Published 2024, Sep 11. doi: 10.1186/s12916-024-03568-9

<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-024-03568-9>

Yaskolka Meir A¹, Wang G², Hong X², Hu FB^{1,3,4}, Wang X^{5,6}, Liang L⁷.

¹ Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, 02115, USA.

² Center On Early Life Origins of Disease, Department of Population, Family and Reproductive Health, Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, 21205, USA.

³ Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, 02115, USA.

⁴ Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospitaland, Harvard Medical School, Boston, MA, 02115, USA.

⁵ Center On Early Life Origins of Disease, Department of Population, Family and Reproductive Health, Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, 21205, USA. xwang82@jhu.edu.

⁶ Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA. xwang82@jhu.edu.

⁷ Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, 02115, USA.

Lo studio ha esaminato la correlazione tra la GAMAge (l'età gestazionale stimata dalla metilazione del DNA neonatale) con le traiettorie di sovrappeso e obesità a lungo termine (OWO), valutata attraverso il BMI espresso in percentili (BMIPTC) in un campione di 831 bambini. L'analisi del DNA è stata eseguita su sangue prelevato da cordone ombelicale dopo il parto mediante MethylationEPIC BeadChip. In base ai parametri antropometrici dei nati, sono stati calcolati i percentili di BMI (BMIPTC), calcolando le traiettorie di peso a lungo termine degli stessi, in diversi periodi della loro infanzia, da 0 fino ai 18 anni. Le traiettorie costruite hanno identificato 4 tipi di pazienti: OWO precoce (entro 1 anno di follow-up), OWO tardivo (entro 6 anni di follow-up), NW (peso normale), da NW a OWO molto tardivo. I risultati dello studio hanno evidenziato un'associazione della GAMAge con le traiettorie BMIPTC in tutte le fasce di età, indipendentemente dall'età gestazionale e dal peso alla nascita del bambino. Ciò suggerisce il potenziale ruolo della GAMAge quale marcatore precoce del rischio di sviluppare obesità.

Genome-wide discovery and integrative genomic characterization of insulin resistance loci using serum triglycerides to HDL-cholesterol ratio as a proxy

Nat Commun. 2024 Sep 14;15(1):8068. doi: 10.1038/s41467-024-52105-y.

<https://www.nature.com/articles/s41467-024-52105-y>

DeForest N¹, Wang Y¹, Zhu Z¹, Dron JS^{2,3}, Koesterer R³, Natarajan P^{2,4}, Flannick J^{3,5}, Amariuta T^{6,7}, Peloso GM⁸, Majithia AR⁹.

¹Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA.

²Center for Genomic Medicine and Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.

³Programs in Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA.

⁴Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

⁵Department of Pediatrics, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA.

⁶Halicioğlu Data Science Institute, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA.

⁷Division of Biomedical Informatics, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA.

⁸Department of Biostatistics, Boston University School of Public Health, Boston, MA, USA.

⁹Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA.

Il ruolo critico dell'insulino-resistenza (IR) in diverse malattie cardiometaboliche (es. diabete mellito tipo 2, obesità, malattie cardiovascolari, steatosi epatica associata a disfunzione metabolica) è ben noto. Attraverso uno studio di associazione genome-wide (GWAS) su 382129 soggetti basato sull'analisi del rapporto trigliceridi/ HDL quale marker surrogato di IR, sono stati indentificati 251 nuovi loci indipendenti. Di questi, 118 non erano stati riportati in precedenti studi GWAS sull'IR e 62 presentavano una più stretta associazione col rapporto TG/HDL piuttosto che con le singole variabili, per cui sono stati considerati possibili loci di IR. Pertanto, mediante un'analisi genomica integrativa (confermata in una coorte di soggetti con IR misurata mediante clamp), sono stati identificati in particolare quattro nuovi geni: due (PLA2G12A e PLA2G6) che liberano acido arachidonico e migliorano la sensibilità insulinica ed uno, VGLL3, che rappresenta un cofattore trascrizionale che aumenta l'IR attraverso un meccanismo parzialmente mediato dall'adiposità. Infine, è stato altresì identificato il gene anti-apoptotico TNFAIP8, un fattore di IR con dimorfismo sessuale che aumenta l'adiposità viscerale in particolare nel sesso femminile. L'identificazione di questi nuovi geni pone le basi per lo sviluppo di nuovi biomarkers o potenziali target terapeutici per l'IR.

Bambini nati SGA

Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Giorgia Pepe e Valentina Talarico



Giorgia Pepe

UOC Pediatria, AOU Policlinico “G. Martino”, Messina



Valentina Talarico

UOC Pediatria, AOU “R. Dulbecco”, Catanzaro

Somapacitan in Children Born SGA: 52-week Efficacy, Safety, and IGF-I Response Results from the Phase 2 REAL5 Study

J Clin Endocrinol Metab. 2024 Sep 13:dgae616. doi: 10.1210/clinem/dgae616

<https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgae616/7756773?login=false>

Juul A^{1,2}, Backeljauw P³, Højby M⁴, Frystyk J^{5,6}, Kawai M⁷, Kildemoes RJ⁴, Lemming AK⁴, Linglart A⁸, Zuckerman-Levin N⁹, Horikawa R¹⁰

¹ Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital—Rigshospitalet, Copenhagen 2100, Denmark

² Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen 2200, Denmark

³ Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH 45229, USA

⁴ Clinical Drug Development, Novo Nordisk A/S, Søborg 2860, Denmark

⁵ Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense 5230, Denmark

⁶ Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Odense 5000, Denmark

⁷ Department of Gastroenterology, Nutrition and Endocrinology, Osaka Women’s and Children’s Hospital, Izumi, Osaka 594-1101, Japan

⁸ AP-HP, Université Paris Saclay, INSERM, Service d’Endocrinologie et Diabète de l’Enfant, Hôpital Bicêtre Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre 94270, France

⁹ Institute of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Rambam Health Care Center, Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa 31096, Israel

¹⁰ Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

Il trial REAL5 di fase 2 è il primo studio globale che si propone di valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità del GH long acting *Somapacitan*, esclusivamente nei nati piccoli per età gestazionale. Lo studio riporta i risultati ottenuti dopo 52 settimane di terapia, su una popolazione di 62 nati SGA, reclutati in 12 diversi Paesi, randomizzati in diversi gruppi: Somapacitan (0.16, 0.20, 0.24 mg/kg/week) oppure GH daily (0.035, 0.067 mg/kg/day).

La somministrazione settimanale di Somapacitan al dosaggio di 0.24 mg/kg/week garantisce un'efficacia, sicurezza e tollerabilità, in termini di velocità di crescita e livelli totali di IGF-1, del tutto paragonabili al GH daily (0.067 mg/kg/day) nei bambini SGA.

Birth Weight, Gestational Age, and Risk of Pediatric-Onset MASLD

JAMA Netw Open. 2024 Sep 3;7(9):e2432420. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.32420.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2823321>

Ebrahimi F^{1,2}, Yao J¹, Hagström H^{3,4}, Stephansson O^{5,6}, Sun J¹, Bergman D¹, Söderling J¹, Ludvigsson JF^{1,7,8}

¹ Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

² Department of Gastroenterology and Hepatology, Clarunis University Center for Gastrointestinal and Liver Diseases, Basel, Switzerland.

³ Division of Hepatology, Department of Upper GI, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

⁴ Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

⁵ Department of Women's Health, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

⁶ Division of Clinical Epidemiology, Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

⁷ Department of Pediatrics, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden.

⁸ Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York

Questo ampio studio caso-controllo si propone di valutare l'associazione tra fattori perinatali ed il rischio di steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD).

Sono stati reclutati 151 pazienti di età ≤25 anni con diagnosi istologica di MASLD confrontati con 717 controlli. Dai risultati è emerso che il basso peso alla nascita (<2500 g) e la condizione di *small for gestational age* possono predisporre ad un più alto rischio di sviluppare MASLD ad esordio precoce ed alla forma progressiva di MASLD

Health-related Quality of Life and Problem Behavior After GH Cessation in Adults Born Small for Gestational Age: A 12-Year Follow-up Study

J Clin Endocrinol Metab. 2024 Jun 18:dgae425. doi: 10.1210/clinem/dgae425

Dorrepaal DJ¹, van der Steen M², de Ridder M³, Goedegebuure WJ¹, Hokken-Koelega AC¹

¹Department of Pediatrics, Subdivision of Endocrinology, Erasmus University Medical Center-Sophia Children's Hospital, P.O. 2060, 3000 CB Rotterdam, The Netherlands

²Department of Pediatrics, Subdivision of Endocrinology, Radboud University Medical Center, 6525 GA Nijmegen, The Netherlands

³Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, 3015 CN Rotterdam, The Netherlands

Questo studio ha esaminato per la prima volta in maniera longitudinale la qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) ed i problemi comportamentali in 176 adulti nati SGA durante i 12 anni dopo la cessazione del trattamento con GH (SGA-GH), confrontando i risultati con tre gruppi di controllo *matchati* per età.

HRQoL si è dimostrata sostanzialmente simile negli adulti SGA-GH ad eccezione di una riduzione del punteggio in tre aree (funzionamento motorio grossolano, dolore, sonno), mentre per i problemi comportamentali esternalizzanti è stata riportata una riduzione significativa. Inoltre, un *trend* in discesa è stato osservato per i problemi comportamentali internalizzanti nel gruppo SGA-GH rispetto agli altri. Rispetto agli AGA, tutti gli adulti SGA avevano una HRQoL inferiore, in particolare in 5 sottoscale (cognitività, dolore, vitalità, felicità, rabbia) e maggiore prevalenza di problemi comportamentali internalizzanti ed esternalizzanti.

L'altezza adulta non ha mostrato un'associazione né con HROoL né coi problemi comportamentali internalizzanti, mentre, sebbene con un'influenza minima, è risultata negativamente correlata coi problemi comportamentali esternalizzanti.