



PROPOSTA DI STUDIO MULTICENTRICO:

Individuazione di mutazioni del gene “Ubiquitin Specific Peptidase 8” (USP8) in tumori ipofisari ACTH-secernenti e correlazione con le caratteristiche cliniche, biochimiche e di *imaging* dei pazienti con malattia di Cushing

Centro proponente:

UOC di Endocrinologia,

AOU Policlinico 'G. Martino',

Università di Messina

Via Consolare Valeria, 1

98125 Messina

Responsabile Scientifico: Prof. Salvatore Cannavò

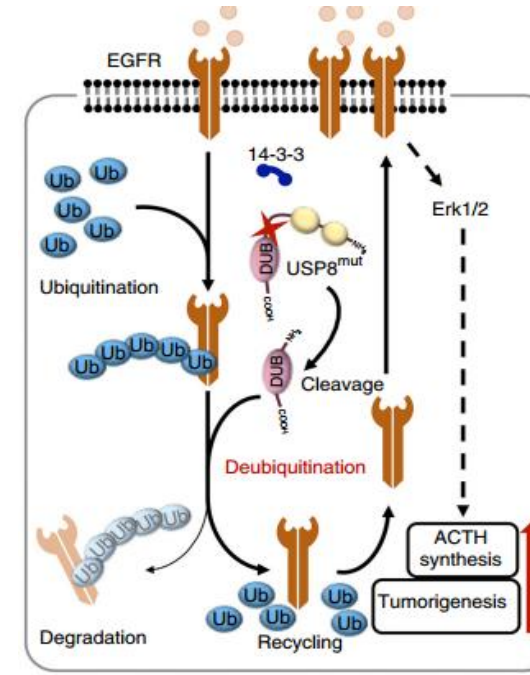
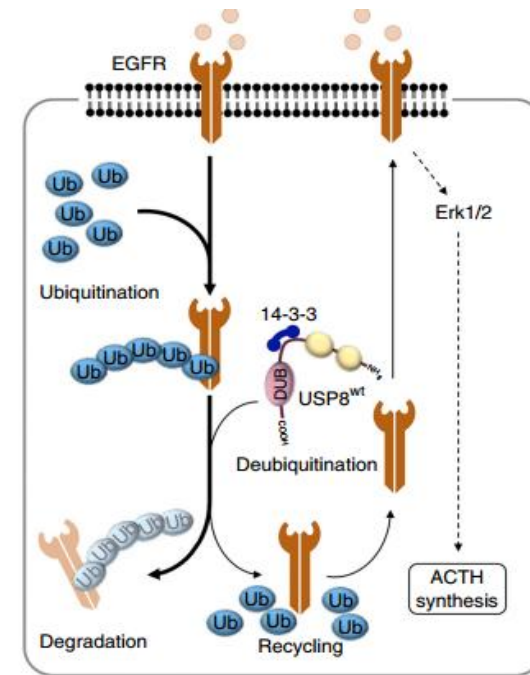
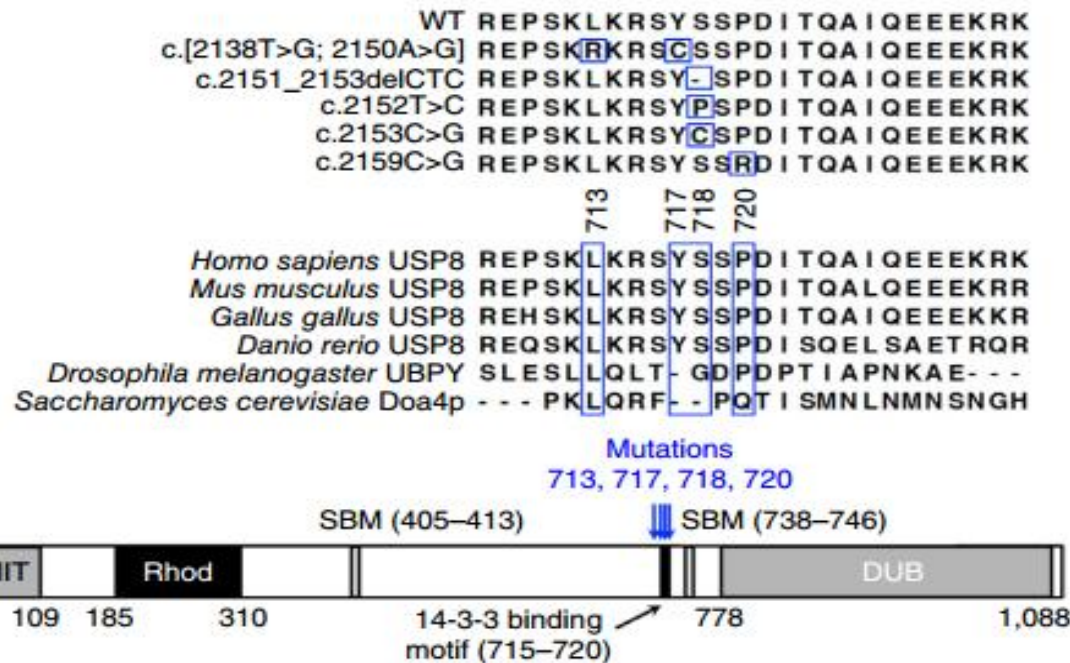
Collaboratori: Dott. Francesco Ferraù, Dott. Adriana Albani

BACKGROUND/1

Un hot-spot mutazionale nell'esone 14 del gene che codifica per la peptidasi ubiquitino-specifica 8 (USP8) è stato recentemente individuato nel DNA somatico di tumori ipofisari ACTH secernenti. Tale mutazione determinerebbe la ridotta degradazione lisosomiale dell' EGF-R con conseguente aumento della sua espressione sulla membrana delle cellule adenomatose ACTH-secernenti, e attivazione delle vie di segnale EGF-R dipendenti con aumentata sintesi di pro-opiomelanocortina e ipersecrezione di ACTH. Tali mutazioni non sono state riscontrate negli ACTH-omi silenti né in altri istotipi di adenoma ipofisario.

Mutations in the deubiquitinase gene *USP8* cause Cushing's disease

Martin Reincke^{1,13}, Silviu Sbiera^{1,2,13}, Akira Hayakawa^{3,13}, Marily Theodoropoulou^{4,13}, Andrea Osswald¹, Felix Beuschlein¹, Thomas Meitinger⁵⁻⁷, Emi Mizuno-Yamasaki³, Kohei Kawaguchi³, Yasushi Saeki⁸, Keiji Tanaka⁸, Thomas Wieland⁵, Elisabeth Graf⁵, Wolfgang Saeger⁹, Cristina L Ronchi¹⁰, Bruno Allolio^{2,11}, Michael Buchfelder^{12,13}, Tim M Strom^{5,6,13}, Martin Fassnacht^{1,2,10,13} & Masayuki Komada^{3,13}



BACKGROUND/2

Tre studi (Ma et Al. Cell Research 2015; Perez-Rivas et Al. J Clin Endocrinol Metab 2015; Hayashi et Al. Eur J Endocrinol 2016) hanno recentemente valutato la prevalenza delle mutazioni di USP8 negli adenomi ipofisari ACTH-secernenti e la loro correlazione con il fenotipo clinico. Le mutazioni del gene USP8 sono state riscontrate in una percentuale di tumori ipofisari variabile dal 35 al 62%, e sono risultate più frequenti nel sesso femminile.

Esiste tuttavia una notevole eterogeneità dei dati relativi alla correlazione genotipo-fenotipo clinico, biochimico, radiologico e istologico (età, BMI, diametro massimo tumorale, invasività, valori di ACTH pre-operatori, parametri biochimici pre-operatori, rapporto ACTH/dimensione del tumore, numero di recidive, remissione biochimica post-operatoria, espressione tumorale dei recettori della somatostatina tipo 5, del recettore dell'EGF e del recettore D2 della dopamina).

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Valutare la prevalenza di mutazioni somatiche del gene USP8 in tumori ipofisari ACTH secernenti (min. 100 casi)
- Correlare lo status del gene USP8 con il fenotipo clinico, biochimico, radiologico e istologico

DISEGNO DELLO STUDIO/1

Saranno valutati:

Parametri epidemiologici:

- Età alla diagnosi
- Sesso

Parametri antropometrici:

- BMI
- Rapporto vita/fianchi

Parametri clinici:

- Comorbidità alla diagnosi
- Prevalenza di insufficienza corticosurrenalica post-intervento neurochirurgico
- Prevalenza e tempistica delle eventuali recidive
- Risposta ad eventuale terapia medica pituitary-directed (cabergolina, pasireotide).

DISEGNO DELLO STUDIO/2

Parametri biochimici alla diagnosi:

- Livelli di ACTH, cortisolo, cortisolo dopo test di soppressione con desametasone basse dosi (1 mg / 2 mg) ed alte dosi (8 mg), cortisolo libero urinario/24h, delta-ACTH e delta-cortisolo dopo test di stimolo con CRH e DDAVP

Parametri radiologici alla diagnosi:

- Diametro massimo dell'adenoma e invasività secondo Knosp

Parametri istopatologici:

- Ki67 e co-secrezione (co-immunostaining) di altre tropine ipofisarie
- Espressione tumorale dei recettori della somatostatina sottotipo 5, del recettore dell'EGF e del recettore D2 della dopamina mediante immunohistochimica

MATERIALI E METODI

Per lo svolgimento del presente studio, ai centri che vi parteciperanno, sarà richiesto:

- di inserire in un database elettronico i dati clinici, biochimici e istologici di ciascun paziente;
- di inviare al centro coordinatore (Messina) il relativo DNA estratto da adenoma ipofisario ACTH secernente (ed ove possibile corrispondente DNA germline) per il sequenziamento dell' esone 14 del gene USP8;
- di fornire, ove possibile, corrispondenti sezioni di tessuto tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina per gli studi d' immunohistochimica.

Per aderire al progetto di studio, contattare:

Salvo Cannavò

cannavos@unime.it