

Gruppo di Studio “Biochimica Clinica e Metabolismo del Tessuto Osseo e del Tessuto Muscolare”

Coordinatore:

- Giovanni Lombardi (Milano)

Vice-coordinatore:

- Cinzia Anna Callà (Roma)

Componenti:

- Giuseppe Banfi (Milano – da aggiungere alla lista)
- Chiara Cosma (Padova)
- Ruggero Dittadi (Venezia)
- Rosanna Falbo (Monza)
- Silvia Gelsumini (Varese)
- Graziella Pedà (Parma)
- Alberto Spinsi (Parma)
- Cristina Vassalle (Pisa)
- Martina Zaninotto (Padova)

- Franca Pagani (non più in attività – Brescia)

Attività 2021-2022

Nel corso del biennio 2021-2022 il GdS ha portato avanti la discussione delle problematiche relative alla misurazione e refertazione e, conseguentemente, dell'utilizzo clinico del dato, di 25-idrossi colecalciferolo (25-(OH)D). Essendo un ambito di assoluta rilevanza in ambito internistico ed endocrinologico questa discussione è stata portata anche in sedi esterne a SIBioC e, *in primis*, con SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, delle Malattie del Metabolismo Minerale e dello Scheletro). Hanno partecipato attivamente a questa discussione anche ELAS Italia, AME (Associazione Medici Endocrinologi), SIE (Società Italiana di Endocrinologia).

La discussione riguarda essenzialmente i seguenti aspetti:

- definizione degli standard
- metodologia della misurazione (spettrometria di massa vs. immunometria)
- uniformazione delle unità di misura utilizzate nella refertazione (nmol/L vs. ng/mL)
- utilità clinica della misura (fine diagnostico vs. fine terapeutico)
- metodi di misurazione ed utilità clinica degli altri metaboliti di vitamina D (3-epi-25-(OH)D, 1,25-(OH)₂D, 24,25-(OH)₂D)

La discussione dei problemi relativi a tematiche più vicine all'ambito biochimico clinico e, nello specifico, standardizzazione della misura, metodologia della misurazione e uniformazione delle unità di misura, per 25-(OH)D, è in parallelo a quanto in svolgimento in IFCC-Bone Marker Committee (di cui, il coordinatore del GdS è corresponding member).

Relativamente, invece, alle funzioni biologiche di vitamina D e, quindi, alla utilità della misurazione di 25-(OH)D, è stato affrontato il tema del ruolo di questo ormone nel rischio di infezione da SARS-CoV-2 e nel determinare la severità di COVID-19 (articolo: Lombardi G. Vitamina D, rischio di infezione da SARS-CoV-2 e severità COVID-19: dubbi, possibilità ed evidenze. *Vitamin D UpDates* 2022;5(3):83-89. doi: 10.30455/2611-2876-2022-6).

Altro tema affrontato è relativo a FGF23 (fibroblast growth factor 23) ed alla sua misurazione della sua forma intatta (iFGF23) o del frammento C-terminale cFGF23). FGF23 è un ormone di derivazione ossea che agisce come fosfatonina a livello del tubulo renale. Oltre al carico biomeccanico, l'espressione di FGF23 è regolata da diversi fattori, tra cui: calcio e fosfato, paratormone, vitamina D, citochine, fattori di crescita e PAMPs. Di questi 1,25(OH)₂D è il principale induttore mentre l'ipocalcemia è il principale soppressore. La misurazione di FGF23 è utile nei seguenti casi: In tumour-induced osteomalacia (TIO) o osteomalacia oncogenica,

rachitismo ipofosfatemico, HR (ipofosfatemia X-linked e rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante), e malattia renale cronica (CKD). I livelli di FGF23 sono poi stati recentemente correlati a invecchiamento, dislipidemia, insulino-resistenza, infiammazione, infarto acuto del miocardio e ictus.

La misurazione delle due forme di FGF23 fornisce informazioni differenti in base a tipo di paziente e patologia di base. Inoltre, i diversi assay mostrano differenze nella standardizzazione e l'output analitico è espresso in unità differenti. Attualmente, l'utilità clinica della misurazione di FGF23 è confermata per TIO e HR ed in fase di validazione per CKD.

Questo argomento, anch'esso in discussione in IFCC-Bone Marker Committee, è stato oggetto di un "Scientific Short" invitato e pubblicato da AACC (<https://www.aacc.org/science-and-research/scientific-shorts/2021/what-is-the-clinical-utility-of-fgf23>).

Infine, è stato affrontato il tema del potenziale ruolo biologico e della potenziale implementazione diagnostica di micro RNA in ambito di patologia ossea. I miRNA, in quanto modulatori fini dell'espressione genica, subiscono variazioni in termini di espressione, e quindi di livelli circolanti, che anticipano (e con altissima sensibilità) le variazioni nei marcatori classici del rimodellamento osseo. Sono state identificate signature molecolari di miRNA circolanti associate in maniera molto significativa a patologie ossee ed in grado di definirne la progressione e di monitorare l'efficacia delle terapie in atto. Al momento, però, le limitate conoscenze ne limitano l'utilizzabilità clinica. Inoltre, l'implementazione in protocolli diagnostici vede, ancora, numerose limitazioni poste, soprattutto, dalla assenza di: i) standardizzazione della fase pre-analitica, ii) armonizzazione della fase post-analitica e iii) standardizzazione della fase di validazione.

Questo argomento, anch'esso in discussione in IFCC-Bone Marker Committee, è stato oggetto di un "Scientific Short" invitato e pubblicato da AACC (<https://www.aacc.org/science-and-research/scientific-shorts/2021/do-mirnas-potentially-have-a-signature-value-for-the-diagnosis-of-bone-diseases>) e di un articolo parte di una raccolta su invito di Calcified Tissue International (Lombardi G, Delvin E. Micro-RNA: A Future Approach to Personalized Diagnosis of Bone Diseases. *Calcif Tissue Int* 2023;112(2):271-287. doi: 10.1007/s00223-022-00959-z).

Nell'ambito della collaborazione con LabTestOnline, si segnala la revisione di documenti, su richiesta del comitato editoriale.

Programmazione attività 2023

Dal punto di vista organizzativo, nel 2023 si procederà ad una campagna di reclutamento di nuovi membri al fine di ampliare il GdS e stimolare nuove attività. Si farà riferimento al Consiglio Direttivo e a Biomedica per un supporto in questo senso.

Le attività scientifiche previste sono:

- già attivata una tavola rotonda con SIOMMMS, AME, SIE, SIR (Società Italiana di Radiologia), GIBIS (Gruppo Italiano Bone Interdisciplinary Specialists), SIMI (Società Italiana di Medicina Interna) sulla refertazione di vitamina D
- conduzione della discussione sugli altri temi, sopra esposti, relativi a vitamina D con possibile pubblicazione di relativi documenti
- conduzione della discussione su FGF23 con possibile pubblicazione di relativi documenti
- produzione di uno o più documenti relativi allo stato dell'arte della ricerca di miRNA diagnostici in ambito osseo e muscolare
- affrontare la problematica dell'armonizzazione della nomenclatura dei marcatori ossei (tema attualmente in fase di discussione in IFCC-Bone Markers Committee)

Si segnala anche l'attività sperimentale, attualmente in corso, relativa alla definizione della variabilità biologica di alcuni marcatori ossei e muscolari nell'ambito del progetto EuBiVaS e finanziato in parte da un grant di EFLM (ottenuto dalla Dr Anna Carobene).