ADENOMAS

J. .CALDERARO

GSD MEETING HEIDELBERG 2013

Biomarcatori dell'adenoma

Imagine non disponibile

Nuovi biomarcatori

Imagine non disponibile

Riepilogo di mercato

Imagine non disponibile

Stato infiammatorio dell'adenoma

Imagine non disponibile

Interleuchina 6 (IL6) mediatore dell' infiammazione

Imagine non disponibile

GSD1a

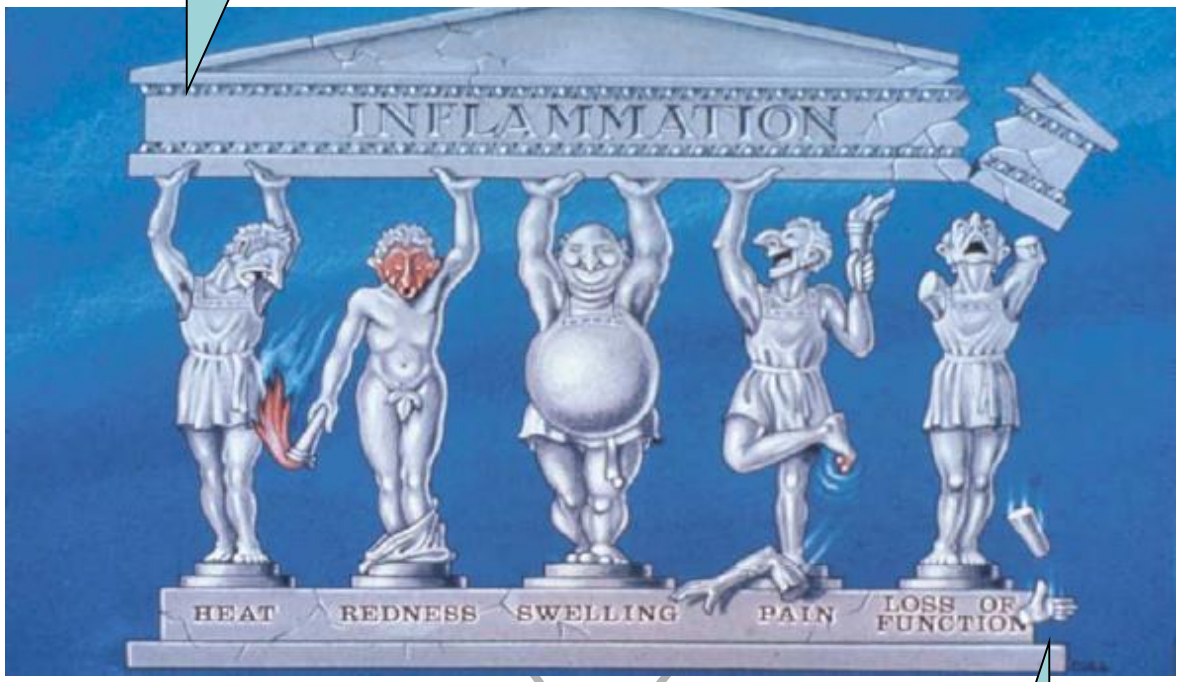
Clinical manifestations

hepatomegaly
hypoglycemia
hyperuricemia
hyperlipidemia
growth retard

Complications

lack of gowth
delay of puberty
gout juvenile
pancreatitis
arteriosclerosis
hepatomas
hypertension
adenomas
kidney diseases

Inflammation



fats

Cytokines: IL-6,
IL-8 (Kim DY et al, J Hepatol. 2008)

AIG Rimini 2009

Dieta e adenomi in GSD I

Imagine non disponibile

Regressione degli adenomi in pazienti con GSD1

Imagine non disponibile

Trigliceridi ed adenomi

Imagine non disponibile

Controllo metabolico = regressione

Imagine non disponibile

MODELLO ANIMALE DELLA GLICOGENOSI 1b: un passo indispensabile per capire e trattare questa patologia

Laboratorio di Biologia Molecolare 2013

Creazione del modello animale per la GSD1b

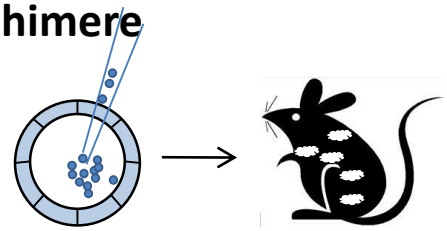
Cosa abbiamo fatto

Tempo =14 mesi

1) **Ottenimento, crescita, congelamento e caratterizzazione di cellule ES, cellule staminali embrionali che contengono il gene G6PT modificato** — **3 mesi**

2) **Iniezione delle cellule ES nelle blastocisti (embrioni di 8-16 cellule) e ottenimento delle chimere** — **4 mesi**

Blastocisti , topo bianco
Cellule ES, topo nero)



Chimera (bianca e nera)

3) **Incrocio della chimera con topi normali per l'ottenimento di topi con G6PT modificato** — **3 mesi**

4) **Incrocio dei topi ottenuti per la pulizia del gene G6PT modificato** — **3 mesi**

5) **Caratterizzazione dei cuccioli** — **1 mese**

Passaggi ancora necessari per ottenere il topo finale

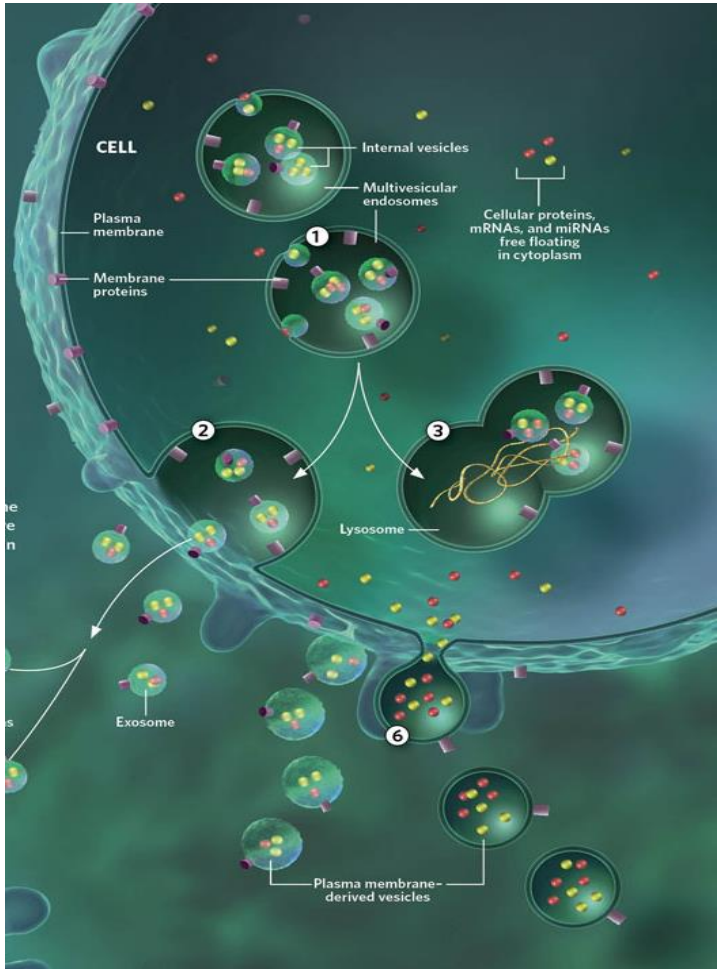
	Tempo minimo
6) Incrocio dei topi che possiedono il gene G6PT modificato e ripulito con topi Cre inducibili, necessari per l'ottenimento del topo inducibile per la GSD 1b	3 mesi
7) Incrocio fra i topi che possiedono il gene G6PT modificato e ripulito e il gene Cre	4 mesi
8) Induzione del fenotipo, caratterizzazione degli animali studio terapie	Dipende dalle risorse Da mesi 6

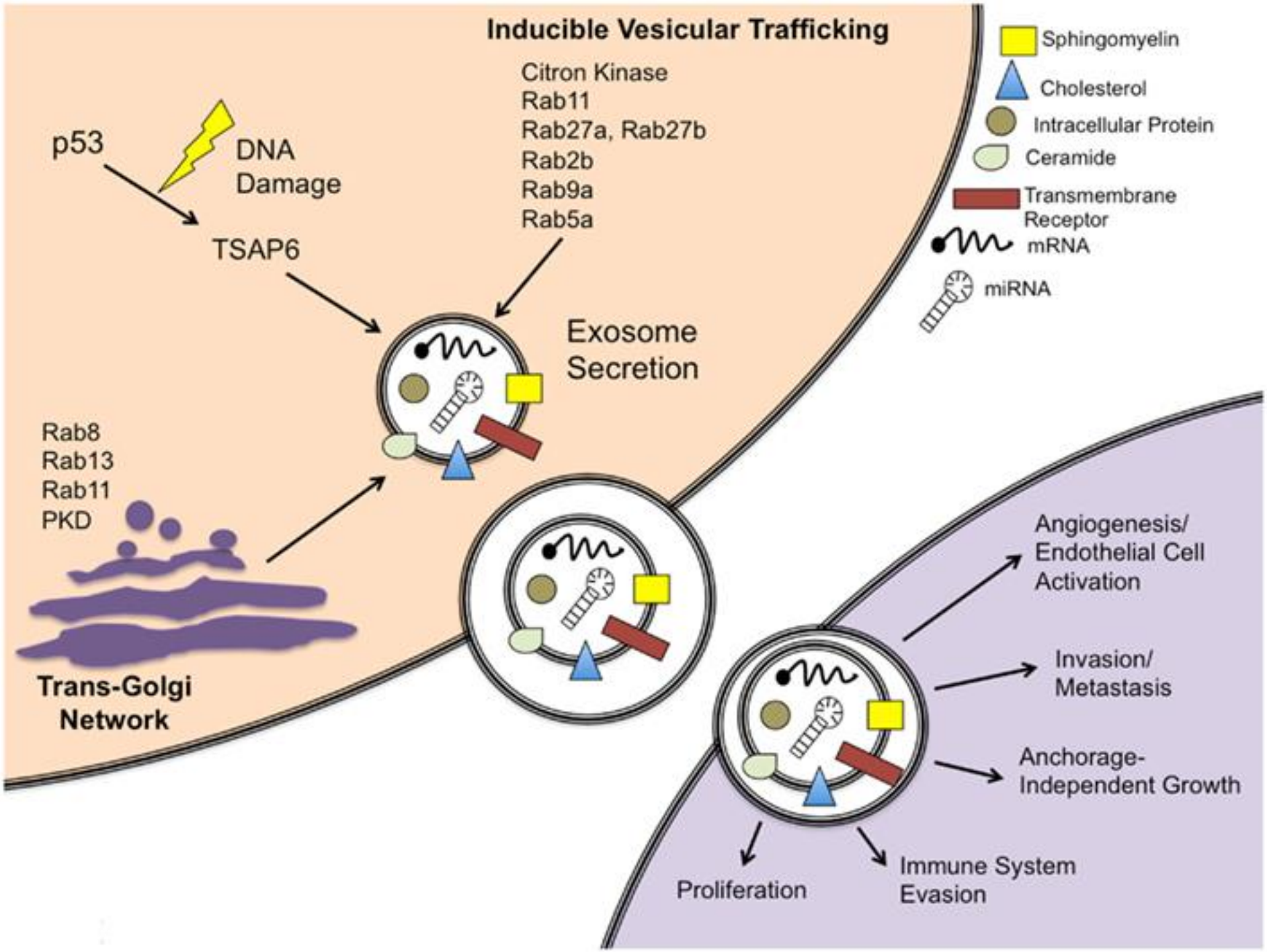
PROGETTO ESOSOMI

Laboratorio di Biologia Molecolare 2013

Esosomi

- Gli esosomi sono:
  - Vescicole secrete dalla cellula
  - Stabili nei fluidi biologici
  - Isolabili efficientemente
  - Ideali per studi sugli studi dell'esordio della malattia e della sua evoluzione

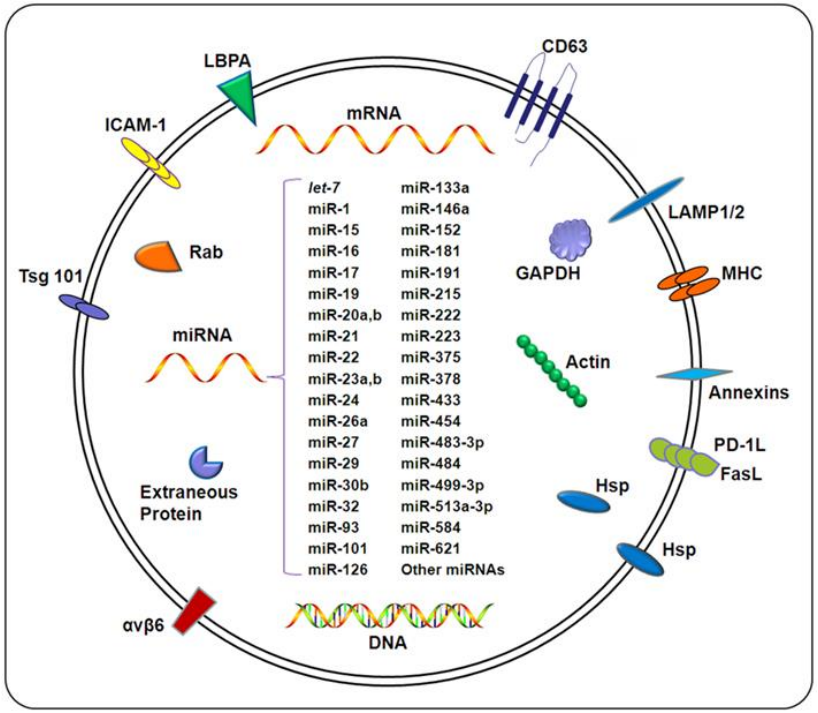



Inducible Vesicular Trafficking
Citron Kinase
Rab11
Rab27a, Rab27b
Rab2b
Rab9a
Rab5a
p53
DNA Damage
TSAP6
Exosome Secretion
Rab8
Rab13
Rab11
PKD
Trans-Golgi Network
Sphingomyelin
Cholesterol
Intracellular Protein
Ceramide
Transmembrane Receptor
mRNA
miRNA
Angiogenesis/ Endothelial Cell Activation
Invasion/ Metastasis
Anchorage-Independent Growth
Immune System Evasion
Proliferation

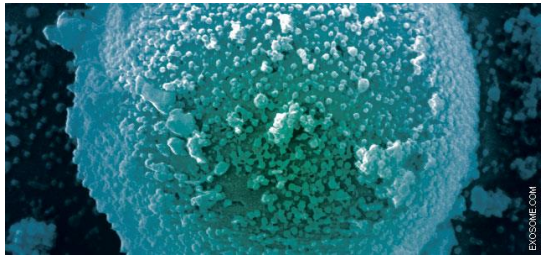
Exosomi e progressione della malattia

- **Biomarcatori.**
  - Le cellule infiammatorie, tumorali secernono esosomi che portano la " firma" delle cellule da cui provengono
- **Mediatori**
  - Gli esosomi derivati da cellule patologiche giocano un ruolo funzionale nella progressione della malattia.
- **Possibile applicazione**
  - Formazione di adenomi
  - Transizione adenoma → carcinoma
  - Immunodepressione
  - Complicazioni renali

Exosomes and MiRna



Esosomi e GSD1



- **SCOPO: Correlare il contenuti di miR negli esosomi del plasma dei pazienti con:**
  - Compenso dietetico/biochimica
  - Adenomi
  - Carcinomi
  - Nefropatie
  - Risposta al trattamento (inibitori di ACE, GCSF, etc.)
- **Campioni biologici**
  - 3 cc di sangue con anticoagulante tenuto refrigerato
  - Profilo metabolico e dati clinici al prelievo.
- **Osservazioni**
  - Costi elevati dell' analisi degli esosomi
  - Identificazione di biomarcatori e bersagli terapeutici
  - Medicina personalizzata

Molecular Biology Gaslini

- C. Vanni
- A. Eva
- P. Becherini
- R.Resaz
- D. Segalerba

Clinical Bioinformatics section

- D. Cangelosi

National Institutes of Health (USA)

- J. Chou

Torino University

- F. Altruda

Clinical units

✓ Dr. M. Di Rocco
- G.Gaslini Institute (Genova)

✓ Dr. D. Melis
- Federico II University (Napoli)

Associazione Italiana Glicogenosi