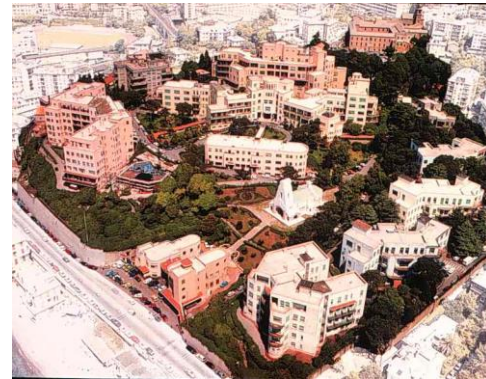
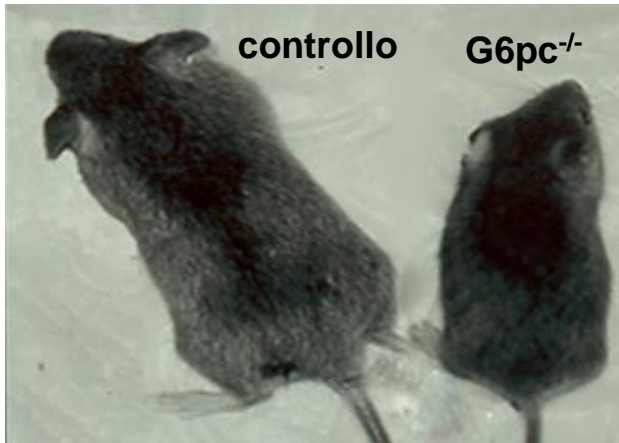


**TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI
PER IL TRATTAMENTO DELLA GSD1a**



**Laboratory of Molecular Biology
G. Gaslini Institute, Genova, ITALY**

Terapia cellulare della GSD 1a



**Modello animale : topi KO per la
G6Pasi**

(Lei K-J, Nature Genet, 1996)

Cellule: staminali ematopoietiche (BMMs)

(Russell DW; Grompe M; Nature, 422, 2003.
Tyrosinemia type I, Fah^{-/-} mice)

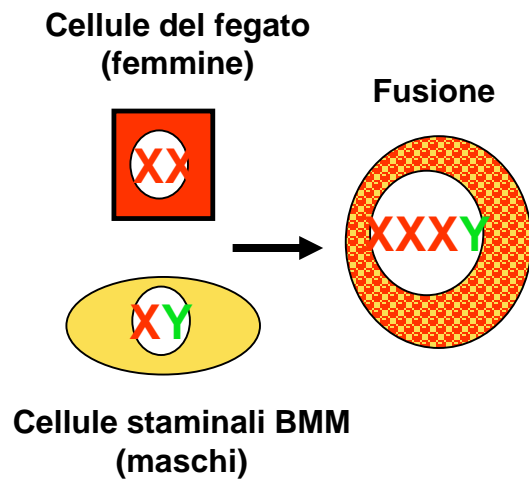
Derivate dal midollo osseo di topi normali adulti

Iniettate nella vena temporale

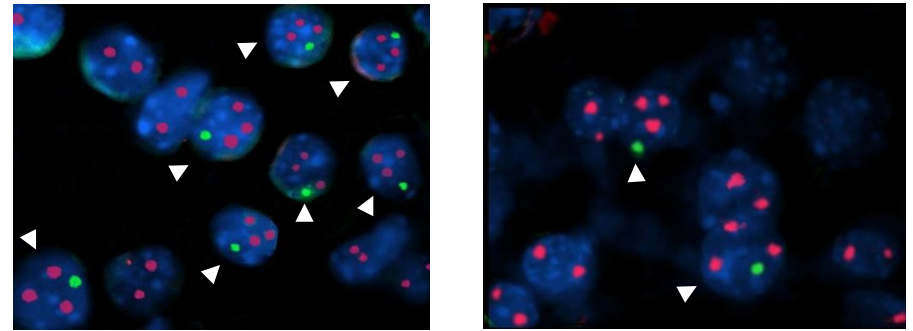
In topi di due giorni

Efficacia terapeutica delle BMM

- Fusione cellulare

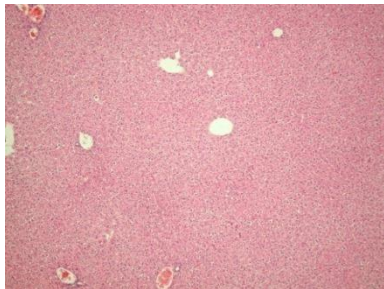


Topi trattati

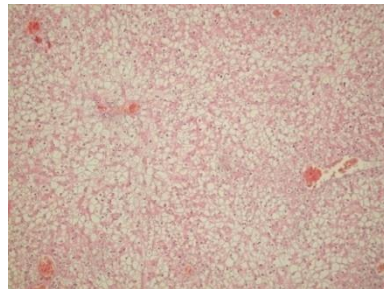


- Aspetto istologico dei fegati trattati

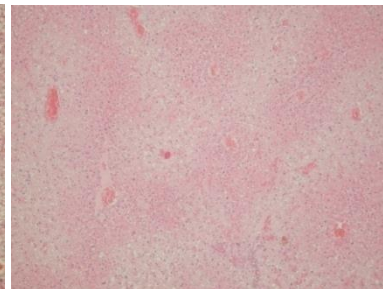
Topi normali



Topi non trattati



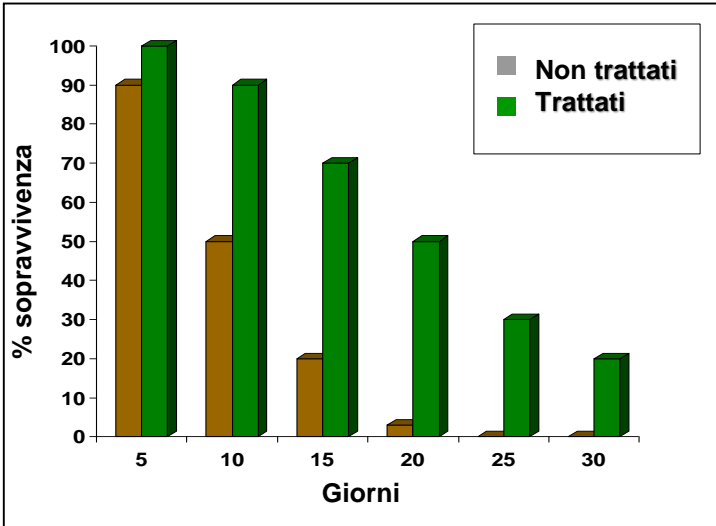
Topi trattati



Parametri funzionali e sopravvivenza

Parametri funzionali	KO non trattati (% del normale)	KO trattati (% del normale)
Epatici		
G6Pasi	1	9
Glucosio	11	60
Colesterolo	253	131
Trigliceridi	629	266
ALT	350	192
AST	1055	562

Sopravvivenza



Conclusioni

IL TRATTAMENTO DI TOPI NEONATI KO PER LA G6Pasi CON CELLULE BMM MIGLIORA

- I parametri metabolici del fegato
- La sopravvivenza degli animali

MA

Non è sufficiente per prolungare la vita oltre le 4-5 settimane

MOTIVO

La lentezza con cui le cellule BMM ripopolano il fegato (<1%) e la grave condizione patologica dei topi KO

COME VALUTARE GLI EFFETTI A LUNGO TERMINE DEL TRAPIANTO CON CELLULE BMM

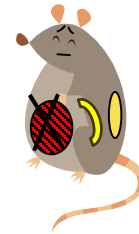
- 1) Utilizzare un modello animale più robusto
- 2) Aumentare l'efficienza di ripopolamento del fegato da parte delle BMM

Sviluppo di un nuovo modello animale per la GSD1a

Abbiamo generato dei topi che mancano della G6Pasi solo nel fegato
(Peng, W-T. et al., 2009)



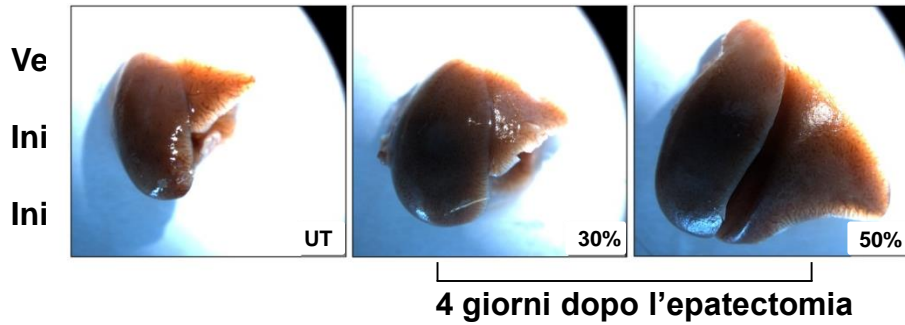
Topo KO totale



Topo KO solo fegato

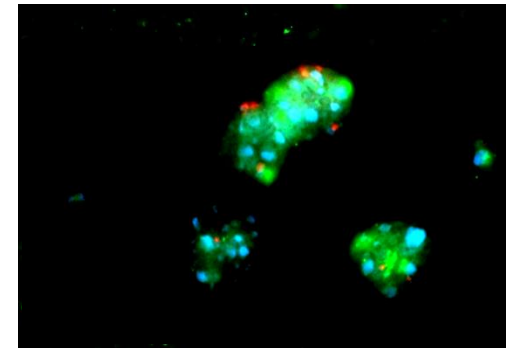
Questi topi sono vitali e manifestano una patologia epatica simile a quella dei pazienti con GSD1a, compreso lo sviluppo di adenomi e di adenocarcinomi
(Resaz, R. et al., 2013, sottomesso)

Utilizzo di molteplici e diverse vie di iniezione



pi di un mese)

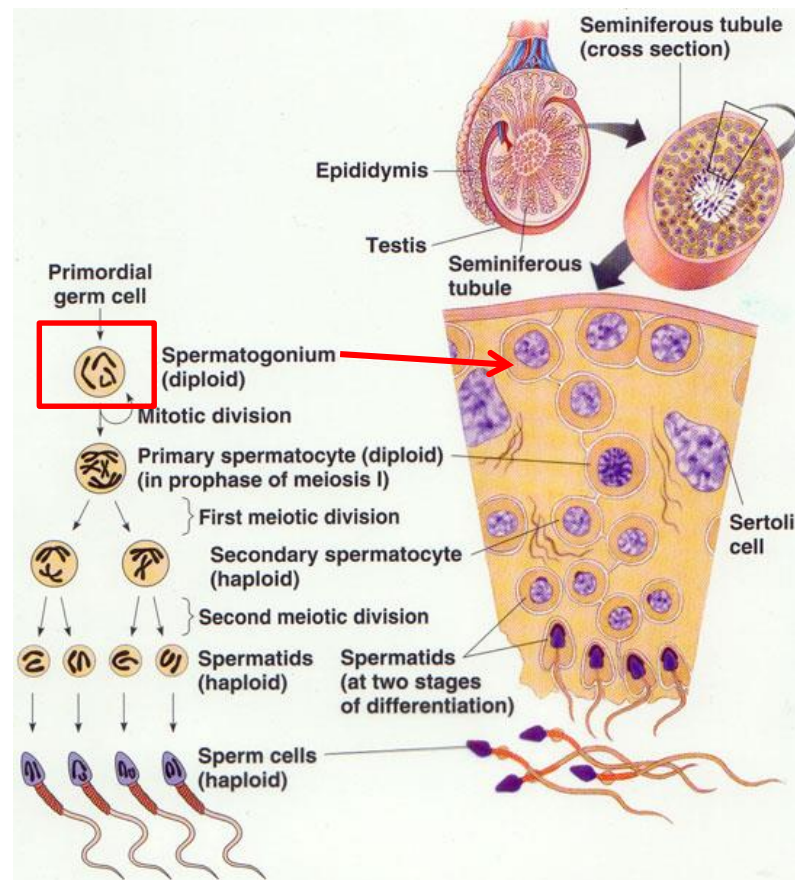
Iniezione intracardiaca
Iniezione intraepatica



VALUAZIONE DI ALTRI TIPI DI CELLULE STAMINALI PER IL TRATTAMENTO DELLA GSD1a

•Le cellule spermatogoniali in coltura si tramutano spontaneamente in cellule pluripotenti

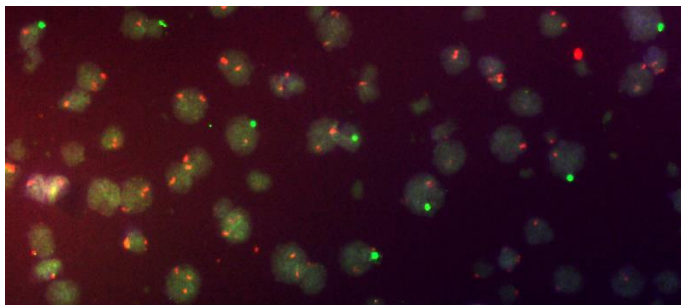
•Queste cellule pluripotenti si possono far differenziare in diversi tipi cellulari tra cui epatociti funzionanti (Fagoonee S. et al., Stem Cells Dev, 2010)



Trattamento con epatociti derivati dalle cellule staminali spermatogoniali

Topi che mancano della G6Pasi solo nel fegato

Iniezione nel cuore



Iniezione direttamente nel fegato dopo parziale epatectomia

In corso

Conclusioni

- **Stiamo sviluppando dei nuovi approcci per valutare la terapia cellulare per la GSD1a utilizzando dei topi che mancano della G6Pasi solo nel fegato**
- **I nostri dati preliminari indicano che sia le cellule staminali ematopoietiche che gli epatociti derivati dalle cellule staminali spermatogoniali raggiungono e colonizzano il fegato utilizzando diverse vie di iniezione**
- **Gli esperimenti per valutare gli effetti a lungo termine del trapianto di cellule staminali ematopoietiche e di epatociti derivati dalle cellule staminali spermatogoniali sono in corso**

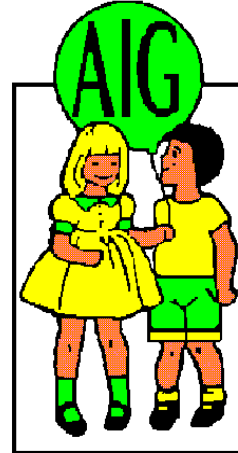


Istituto G. Gaslini Genova

Laboratorio di Biologia Molecolare

- Roberta Resaz
- Daniela Segalerba
- Cristina Vanni
- Luigi Varesio

UN PALLONCINO PER SPERARE



Associazione Italiana Glicogenosi

IST, Genova

Ottavia Barbieri

Università di Torino

- Sharmila Fagoonee
- Letizia De Chiara
- Fiorella Altruda

National Institutes of Health, USA

Janice Y. Chou