

RECUPERO DELLA FUNZIONALITA' EPATICA DOPO TRATTAMENTO CON CELLULE EMATOPOIETICHE NELLA GLICOGENOSI 1A

Eva A., Puppo M., Emionite L., Barbieri O., Ricciardi A., Lavieri R., Varesio L.

* *Laboratorio di Biologia Molecolare, Istituto G. Gaslini 16148, Genova;* [§] *Pediatria 2, Istituto G. Gaslini 16148, Genova; Dipartimento di Oncologia, Biologia e Genetica, Università di Genova/IST, 16132, Genova*

La Glicogenosi di tipo 1a è una malattia metabolica recessiva causata dalla mancata espressione di un enzima chiave nel metabolismo del glucosio (Glucosio-6-Fosfatasi) che è importante per la gluconeogenesi e la glicogenolisi e, in generale, per avere livelli costanti e sufficienti di zucchero nel sangue. Il nostro obiettivo è quello di sviluppare vie terapeutiche, alternative al trapianto di fegato, per curare questo tipo di patologia (terapia genica, cellule staminali) o per controllare le alterazioni metaboliche (farmaci).

Utilizziamo per i nostri studi dei topi che non hanno l'enzima Glucosio-6-Fosfatasi (topi knock-out) e che manifestano quindi la stessa patologia dei pazienti affetti da glicogenosi 1 a. Abbiamo studiato l'efficacia terapeutica di cellule staminali normali derivate dal midollo di animali adulti per ottenere un'espressione permanente del gene mancante nel fegato malato, ottenere la rigenerazione del tessuto e curare quindi la malattia. In particolare abbiamo studiato le capacità terapeutiche di una popolazione di cellule staminali orientate a differenziarsi in macrofagi (le cellule mielomonocitiche). Abbiamo prelevato queste cellule dal midollo osseo di topi normali adulti e le abbiamo iniettate endovena in topi neonati. Abbiamo visto che queste cellule sono in grado di colonizzare il fegato e fondersi con le cellule del fegato. L'analisi istologica del fegato dei topi trattati eseguita a 2, 3 e 4 settimane dopo il trattamento dimostra che si formano delle larghe zone di tessuto dall'apparenza normale che diventano più estese man mano che il topo cresce. Abbiamo ottenuto risultati ancora più incoraggianti quando il trattamento è stato fatto praticando l'inoculo direttamente nel fegato di feti al 13° giorno di gestazione. Con una colorazione che ci permette di colorare solo le cellule staminali utilizzate abbiamo visualizzato la loro presenza nel fegato trattato. Abbiamo visto che nei fegati trattati compare la Glucosio-6-Fosfatasi a livelli misurabili, con conseguente diminuzione dei trigliceridi, del colesterolo ed aumento della glicemia. Questi risultati suggeriscono che il trattamento di animali molto giovani, come neonati o addirittura feti, con cellule staminali ematopoietiche può essere utilizzato come terapia cellulare mirata ad una rigenerazione veloce ed efficiente e non invasiva del fegato in pazienti con glicogenosi 1 a e, potenzialmente, ad altre malattie che colpiscono questo organo.

Gli studi sulle alterazioni metaboliche del fegato associate alla glicogenosi 1 a hanno dato dei risultati definitivi in quanto siamo stati in grado di testare i tessuti normali da usare come riferimento. Si osserva un'alterazione del metabolismo di svariati altri aminoacidi oltre quello del triptofano. Gli aminoacidi sono gli elementi indispensabili per costruire le proteine. Allo stesso tempo sono una sorgente importante di piccole molecole, biologicamente attive, indispensabili per il corretto funzionamento dell'organismo (metaboliti). E' possibile che uno scompenso a livello del metabolismo degli aminoacidi sia associato con le manifestazioni patologiche associate alla malattia. Proponiamo di seguire questa linea di studio e verificare a livello ematico i livelli dei metaboliti principali e sperimentare, nel topo, l'intervento farmacologico specifico.